Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

# Pharmakodynamische Pupillenprüfungen an normalsichtigen und schielamblyopen Versuchspersonen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Ursel Freund,** geb. Thölke

aus Mülheim

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

# Pharmakodynamische Pupillenprüfungen an normalsichtigen und schielamblyopen Versuchspersonen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Ursel Freund,** geb. Thölke

aus Mülheim

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 28.11.1966
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan:Prof.Dr.med.et med.dent.H.Heuser
Referent:Privat-Dozent Dr.med.W.Aust
Correferent: Prof.Dr.med.W.Straub

## Inhaltsverzeichnis


I. Einleitung 2

II. Literaturteil 3

A. Die Pupille 3

1.) Anatomie 3

2.) Physiologie 4

3.) Pupillodiagnostik 7

4.) Pharmakologie 8

a) Cocain 9

b) Pilocarpin 11

c) Allgemeine Gesichtspunkte pharmakodynamischer Pupillenprüfungen 13

d) Spezielle Krankheitsbilder 14

B. Die Schielamblyopie 18

1.) Amblyopie mit zentraler Fixation 2o

2.) Amblyopie mit exzentrischer Fixation 2o

3.) Amblyopie mit exzentrischer Einstellung 2o

4.) Pupillenprüfungen bei Schielamblyopie 21

III. Experimenteller Teil 24

A. Methode 24

B. Versuchsergebnisse 25

1.) Normalpersonen 25

2.) Amblyope Patienten 39

3.) Allgemeine Beobachtungen 52

IV. Diskussion 53

V. Zusammenfassung 57

## Einleitung

In der ophthalmologischen Diagnostik spielen Pharmaka eine wesentliche Rolle. Bei einer Reihe von Krankheitsbildern wie bei den metaluischen Syndromen, der reflektorischen und absoluten Pupillenstarre, der Pupillotonie und dem Hornersyndrom helfen genaue Beobachtung von Art und Ausmaß der Pharmakodynamik der Pupille die Diagnose klären.

Am häufigsten werden Pharmaka benutzt, die zu einer Pupillenerweiterung führen, um optimale Bedingungen für Untersuchungen von Linse, Glaskörper und Augenhintergrund zu schaffen.

Bei schielamblyopen Kindern fiel es in einigen Fällen bei der diagnostischen Erweiterung der Pupille durch Medikamente auf, daß sich die Pupille des amblyopen Auges anders als die des normalsichtigen Auges verhielt.

Aufgabe der folgenden Untersuchungen war es, Möglichkeiten und Grenzen pharmakologischer Pupillenprüfungen an Normalpersonen zu untersuchen und der Frage nachzugehen, ob es sich bei dem beim Amblyopen in Einzelfällen gesehenen abweichenden Pupillenverhalten um Zufallsbefunde handelt oder ob eine Gesetzmäßigkeit besteht.

# Literaturteil

## A. Die Pupille

### 1. Anatomie

Der kräftige ringförmige Sphinkter bewirkt durch Kontraktion die Verengung der Pupille. Über den sogenannten Dilatator pupillae bestehen Zweifel, ob es sich bei diesen radiär angeordneten Strukturen überhaupt um Muskelzellen handelt. Nach der zusammenfassenden Arbeit von Redslob hält die Mehrzahl der Untersucher den muskulären Charakter des Dilatators für gesichert. Allerdings ist die Frage noch nicht geklärt, ob er aus glatten oder epithelialen Fasern besteht. [72]
Andere Autoren, wie z. B. Apter, vermuten, daß nicht ein Muskel, sondern eine elastische Membran für die Pupillenerweiterung verantwortlich ist. [4]
Die Innervation des Dilatator pupillae ist rein sympathisch. Die Fasern beginnen in den Seitenhörnern des oberen Brust- und unteren Halsrückenmarkes, im sogenannten centrum ciliopinale (Budge), das seinerseits dem Einfluß des Hypothalamus und des im Höhlengrau gelegenen Pupillenzentrums unterliegt. Durch das oberste Halsganglion erreichen sie über das periarterielle Geflecht der arteria carotis und der arteria ophthalmica das Ciliarganglion und verlaufen von da ohne Umschaltung in den nn. ciliares post. longi zu ihrem Erfolgsorgan (Kyrieleis).
Der Sphinkter pupillae wird nach heutiger Auffassung in erster Linie durch parasympathische Fasern innerviert. Daneben spielen aber auch sympathische Einflüsse eine Rolle. Die parasympathischen Fasern nehmen ihren Ursprung vom kleinzelligen Westphal-Edinger Kern, der wiederum in Verbindung steht mit dem Pupillenzentrum im Höhlengrau und dem übergeordneten Hypothalamus. Über den Oculomotorius gelangen die Fasern zum Ciliarganglion und nach Umschaltung dort in den nn. ciliares breves zum Sphinkter. (Kyrieleis)

## 2. Physiologie

Die Pupillenweite ist der Ausdruck für das Tonusverhältnis von Sphinkter und Dilatator, bzw. der dahinter stehenden vegetativen Systeme. Ständige minimale Bewegungen, die "Pupillenunruhe", die auch ohne merkliche Reize erfolgen, zeigen, daß nicht ein starres Gleichgewicht vorliegt. Vielmehr handelt es sich um ein hochsensibles Organ, welches kleinste Änderungen im Sympathicus-Parasympathicus-Tonus sofort mit einer Anpassung und Korrektion seiner Ruhelage beantwortet. Zahlreiche exogene und endogene Reize beeinflussen das Pupillenspiel. An erster Stelle ist der Lichtreiz zu nennen, der je nach Intensität und Ausgangslage eine bestimmte Pupillenverengung erzeugt. Ebenfalls eine deutliche Verengung bedingen Akkomodation und Konvergenzstellung der Augen, wobei Vorstellungen über Ursprung und Weg der dabei wirksamen Impulse noch sehr hypothetisch sind. Psychosensible und sensorische Reize wie Freude, Angst, Schreck, Schmerz lösen durch Erregung der Großhirnrinde, der vegetativen Hirn- und Rückenmarkszentren oder peripheren Nervenendigungen eine Erweiterung aus.

Die genauesten Kenntnisse besitzen wir bisher über den Weg des Lichtreflexes. Im wesentlichen gilt das von Behr aufgestelle Schema: Die Pupillenbahn beginnt in den Sinneszellen der Retina, und zwar in den Außengliedern der Zapfen. Daher ist auch das pupillomotorische Übergewicht der Macula gegenüber der Peripherie zu verstehen. Innerhalb der Sehleitung verlaufen die Pupillenfasern als gesondertes Bündel über Opticus, Chiasma, wo eine Halbkreuzung erfolgt und Fasciculus opticus. Vor den corpora geniculata trennt sich die Pupillenbahn von der Sehbahn und strahlt in die vorderen Vierhügel ein.

Die Wege der Reflexübertragung nach Abzweigung von der Sehbahn sind noch nicht genau bekannt. Wahrscheinlich kommt es unter Vermittlung von Schaltneuronen zur Impulsübertragung an das übergeordnete Pupillenzentrum, den sogenannten Netzkern. Von dort laufen Fasern zu den in der Haubenregion gelegenen Ursprungskernen des Oculomotorius.

Bevor die Bahnen mit den Oculomotoriuskerngebieten in Verbindung treten, findet eine zentrale Kreuzung statt. [6) 12)]
Nach Behr nehmen maculare Fasern insofern eine Sonderstellung ein, als sie durch Teilung beide Kerngebiete erreichen. (Pupillomotorische Doppelversorgung der Macula).
Welcher Anteil jeweils den Muskeln Sphinkter und Dilatator bei den einzelnen Pupillenbewegungen zukommt, wird unterschiedlich beurteilt. Entscheidende Gegensätze wurden schon von Behr und Poos aufgestellt.
Behr erklärt grundsätzlich die Pupillenbewegungen durch dreierlei mögliche Vorgänge in der Irismuskulatur:

1. Tonussteigerung des einen Muskels bei unverändertem Tonus des anderen,
2. Tonusverminderung des einen Muskels bei unverändertem Tonus des anderen,
3. Kombination beider Vorgänge, d. h. Tonussteigerung des einen bei Tonusminderung des anderen Muskels.

Für den Ablauf dieser Bewegungen bedarf es lediglich einfacher Innervationsverhältnisse: Der Sympathicus ist dem Dilatator, der Parasympathicus dem Sphinkter zugeordnet. [13)]

Bezüglich der physiologischen Reaktionen kommt er zu folgendem Ergebnis: Bei dem Lichtreflex ist die Kontraktion des Sphinkters mit einer Tonusverminderung des Dilatators vergesellschaftet. Die Naheinstellungsreaktion erfolgt durch einseitige Tonussteigerung des Sphinkters ohne gleichzeitige Tonushemmung des Dilatators. Im Zustand der physiologischen Pupillenweite ist der Tonus beider Muskeln vermindert. Bei den Psychoreaktionen steht die Tonussteigerung des Dilatators im Vordergrund, erst mit Verstärkung der psychischen Reize nimmt auch die Tonushemmung im Sphinkter zu.
Poos dagegen hält einen einfachen Antagonismus zwischen beiden Muskeln für unzureichend, da jede Änderung der Weite eine Störung des Gleichgewichtes bedeuten würde. Der mit dem geringsten Kraftaufwand arbeitende Pupillarmechanismus ist seiner Meinung nach nur möglich durch die Doppelinnervation des Sphinkters, d. h. die sympathisch-aktive Erschlaffung des Sphinkters im Falle der Erweiterung durch den Dilatator.

Poos spricht der Lichtreaktion eine Zwiereflexnatur zu. Auf Belichtung erfolgt der Verengungsreflex über die bekannten parasympathischen Bahnen. Bei Verdunkelung kommt es durch sympathische Innervation beider Pupillenmuskeln gleichzeitig zu einer Kontraktion des Dilatators und einer aktiven Erschlaffung des Sphinkters. [69]
Poos unterstützt seine Theorien durch pharmakologische Untersuchungen an isolierten Irismuskeln, die durch Leyko und Youkanan bestätigt wurden. [70]
Danach wirken spastische Mydriatica nicht nur kontraktionserregend auf den Dilatator, sondern erzeugen gleichzeitig eine Sphinktererschlaffung. Auch heute wird diskutiert, ob neben der Verengungsreaktion auf Licht noch ein entsprechender Erweiterungsreflex bei Dunkelheit besteht. Immerhin mehren sich in letzter Zeit die Stimmen, die sich für eine aktive Sympathicusfunktion bei Beleuchtungsminderung aussprechen. [59]
Unterschiedliche Auffassungen bestehen auch über die Pupillenverengung bei der Naheinstellung. Behr nimmt ein subcortikales Koordinationszentrum an, von dem aus Akkomodation, Konvergenz und Pupillenmiosis gleichzeitig ausgelöst werden. [15]
Kestenbaum kam zu der Auffassung, daß die Naheinstellungsmiosis allein an die Konvergenz gebunden ist, der Konvergenzimpuls aber quantitativ vom Akkomodationsimpuls abhängt. Koordination dieser Bewegungsgruppe kommt dem Perliaschen Mediankern zu. [47]
Von anderer Seite, z. B. von Warwick, wird die Existenz eines koordinierenden subcorticalen Zentrums ganz in Frage gestellt. [79]
Poos schließlich erklärt die Miosis als rein mechanische Erschlaffung von Zonula- und damit Irisfasern bei Aktion des m. ciliaris. Er überträgt darüberhinaus diese Theorie der Entspannungsmiosis auf alle nicht lichtreflektorisch ausgelösten Verengungsreaktionen wie Lidschluß- und Schlafstellungsmiosis. Auch über die Wege, die die Nervenimpulse nehmen, kann man sich bisher nur mutmaßlich äußern. Jedenfalls werden Bahnen eingeschlagen, die unter Umgehung des ganglion ciliare, also anders als beim Lichtreflex, das Endorgan erreichen.

Krankheitsprozesse entzündlicher, neoplastischer oder degenerativer Art, die in den Impulsleitungs- und Übertragungsmechanismus eingreifen, führen im allgemeinen zu Pupillensymptomen.

## 3. Pupillodiagnostik

Wenn auch wegen der teilweise noch ungenauen Kenntnis von Anatomie und Physiologie der Bahnen nur sehr vorsichtig Rückschlüsse gezogen werden dürfen, so spielt doch für eine Reihe von Krankheitsbildern die Pupillodiagnostik eine wichtige Rolle. Im Zusammenhang mit der pharmakologischen Prüfung wird auf sie näher eingegangen.
Eine fruchtbare Diagnostik erfordert eine genaue Beobachtung der statischen und dynamischen Pupillengrößen.
Die Beurteilung der statischen Größen erfolgt hinsichtlich

1. der Form (rund, verzogen),
2. der Weite (phyiolog. Pupillenweite 2-3 mm, Miosis unter 2 mm, Mydriasis über 5 mm - nach Kyrieleis - Isokorie, Anisokorie).

Eine Anisokorie ist in vielen Fällen physiologisch. Meyer fand bei 5oo normalen Versuchspersonen 2o,8% ungleichweite Pupillen. [64)] Bei Doetsch ergaben sich sogar noch höhere Zahlen. Von 6lo Probanden zeigten 385 eine Anisokorie. Ursache sind nach Ansicht des Verfassers Halbseitenverschiedenheiten des vegetativen Grundtonus. [2o)] Solange keine Abnormitäten im Bewegungsablauf hinzukommen, ist der Erscheinung keine pathologische Bedeutung beizumessen. (Kyrieleis).

Im allgemeinen genügt die subjektive Feststellung durch Beobachter, ob eine der genannten Größen von der Norm abweicht. Zur genaueren Messung haben sich verschiedene Methoden der Pupillometrie als geeignet erwiesen.

Es gibt eine große Zahl von Vergleichs-, Projektions- und Tangentialpupillometern. Hier sei nur das Haab'sche Pupillometer als eins der gebräuchlichsten genannt. Es besitzt auf weißem Grund linear angeordnete, runde, schwarze Flächen von 1 - 8 mm Durchmesser. Der jeweilige Größenunterschied zwischen 2 Flächen beträgt o,5 mm, so daß insgesamt 15 Maße zur Verfügung stehen. Die Pupillenweite wird durch Verschieben des Meßstabes neben dem Auge ermittelt.

Bei der Dynamik der Pupille, d. h. der Art und des Ausmaßes des Bewegungsablaufes sind im einzelnen zu beobachten:

1. die physiologische Pupillenunruhe (3o-12o Schwankungen bis zu 1 mm in der Minute),
2. der direkte und konsensuelle Lichtreflex (prompt, ausgiebig, seitengleich),
3. die Naheinstellungsreaktion,
4. Reaktionen auf psychosensible und sensorische Reize (Schmerz, Freude, Angst, Schreck),
5. Lidschlußreaktion.

Zur fortlaufenden Registrierung der Bewegungsabläufe haben sich photographische Methoden bewährt, die die pupillomotorische Unwirksamkeit des Infrarotlichtes ausnutzen. Die in den 3oiger Jahren in die Augenheilkunde eingeführte Untersuchungsmethode von Deking, Kugelberg und Pavia [42] hat inzwischen vielfache Modifikationen erfahren durch Löwenstein, Loewenfeld, Dolének u. a. bis zum modernen, direkt schreibenden elektronischen Pupillographen. [61] [28]

## 4. Pharmakologie

Die natürlichen Bewegungsabläufe durch nervöse Impulse werden durch chemische Grundvorgänge ausgelöst: Freisetzung von Adrenalin an den sympathischen, von Acetylcholin an den parasympathischen Nervenendigungen. Daher lassen sich durch adrenergisch bzw. cholinergisch wirkende Stoffe im Prinzip gleiche Reaktionen nachahmen.

In einem Schema sollen vereinfacht die Möglichkeiten der Beeinflussung der Irismuskulatur gezeigt werden:

- Mydriatica
  - Parasympathicolytica — Atropin u. Derivate, Scopolamin
  - Sympathicomimetica — Adrenalin, Ephedrin, Cocain
- Miotica
  - Parasympathicomimetica — Eserin (Physostigmin), Pilocarpin, Acetylcholin
  - Sympathicolytica — Ergotamin, Ergobasin

Eine andere Einteilung bietet sich an nach den Wirkungsstellen der Substanz. Danach unterscheidet man Pharmaka, die angreifen

1. an der Synapse von der prae- auf die postganglionäre Faser,
2. im Bereich der motorischen Endplatte (myoneurale Zwischenschicht)
3. an der Muskelfaser selbst. [11] (Baron)

Es würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, die Pharmaka im einzelnen zu besprechen und ihre individuelle Wirkungsweise herauszustellen. Nur zwei in der Ophthalmologie gebräuchliche Stoffe sollen eingehender diskutiert werden, da wir sie bei unseren Versuchen verwandten: Cocain als Mydriaticum und Pilocarpin als Mioticum. Die Wirkungen dieser Pharmaka sind gut definiert. Sie treten bald ein und klingen schnell ab.

a) Cocain

Die klinisch feststellbare Wirkung des Alkaloides Cocain auf den ganzen Körper ist nach Koller die einer Sympathicuserregung.[50]

In die Augen getropft, bewirkt es durch Blockierung der sensorischen Nervenendigungen im Laufe weniger Minuten eine vollständige Anaesthesie der Cornea und Conjunktiva. Die Pupille erweitert sich nach lo-15 Minuten mit einem Maximum nach 3o Minuten. Die Reaktionen auf Licht und Konvergenz bleiben erhalten. Akkommodation und intraokularer Druck werden etwas vermindert.
Die Abhängigkeit des Cocaineffektes vom Alter wurde von Kadlecova und Peléska an 95 Fällen geprüft. Nach ihren Ergebnissen wächst die Reizbarkeit der Pupille mit sinkendem vegetativen Pupillartonus. Daher ist bei älteren Menschen mit herabgesetztem Tonus eine bessere Ansprechbarkeit auf Cocain zu erwarten. [45)]
Entsprechend den unterschiedlichen Auffassungen über die Innervationsverhältnisse von Sphinkter und Dilatator bestehen auch über den Angriffspunkt des Cocains verschiedene Meinungen.
Behr führt die Cocainerweiterung in erster Linie auf eine Steigerung des Sympathicotonus zurück. Eine erst im weiteren Verlauf auftretende Tonusminderung des Sphinkters ist von geringerer Bedeutung. [13)]
Poos weist anhand der schon erwähnten pharmakologischen Studien an Irismuskeln eine gleichzeitige Beeinflussung des Dilatators im Sinne der Kontraktion und eine aktive Erschlaffung des Sphinkter pupillae nach. Leyko und Youkanan kamen in gleichartigen Untersuchungen zu denselben Ergebnissen. [7o) 57) 44)]
Die Wirkung des Cocain ist nur am lebenden Organ mit intakter sympathischer Innervation nachzuweisen. Wird die nervöse Versorgung unterbrochen, sind nur noch eine kurze zeitlang Reaktionen auslösbar, nach eingetretener Degeneration der Sympathicusfasern bleibt der Cocaineffekt aus. Aus dieser Tatsache geht hervor, daß Cocain keine direkt stimulierende oder unspezifisch reizende Wirkung auf sympathisch innervierte Strukturen hat.

Von Fröhlich und Loewi wurde bereits 1910 erkannt, daß der Cocaineffekt an die Anwesenheit von Adrenalin gebunden ist und in einer Verstärkung der adrenergen Wirkung besteht. Das Adrenalin bzw. das Noradrenalin, d. h. die Catechinamine verschwinden auf drei Wegen aus dem extracellulären Raum:

1. durch Wirkung am Receptor,
2. durch Aufnahme in die Speicher,
3. durch Abbau mittels Enzymen (Kuschinsky)

Wird einer dieser Prozesse gehemmt, stehen für die anderen größere Mengen von Adrenalin bzw. Noradrenalin zur Verfügung.

Die Auffassungen, wie Cocain in diesen Mechanismus eingreift, sind noch nicht einheitlich. Auf der einen Seite werden für die Potenzierung der Adrenalinwirkung Enzymblockierungen verantwortlich gemacht, z. B. halten Bacq u. a. die Aminooxydase für das wesentliche Ferment, Torda, Dogson und Williams die esterbildende O-Methyltransferase, durch deren Inaktivierung der enzymatische Adrenalinabbau verhindert wird. [76) 27)]

Andererseits diskutieren Green, Axelford, Crayer u. a., daß Cocain die Zellmembran der Catechinamin speichernden Zellen für Adrenalin und Noradrenalin undurchlässig macht. Damit wird der Anteil, der in die Speicher verschwindet, vermindert und die Konzentration am Receptor erhöht. [39) 5) 22)]

b) Pilocarpin

Als zweites näher zu erläuterndes Pharmakon wurde schon das Pilocarpin genannt, das Hardy 1871 isolierte. Seine autonomen Reaktionen entsprechen einer selektiven Wirkung auf Zellen, die durch postganglionäre cholinergische Fasern, also parasympathisch innerviert werden. 1876 wurden von Weber seine Wirkungen auf die Pupille beschrieben.

Am Auge beobachtet man eine Pupillenkonstriktion, die im Laufe von 10-15 Minuten einsetzt und 6-12 Stunden andauert. Die Zeit der maximalen Wirkung wird mit 25-30 Minuten angegeben. Etwas später als diese sichtbare Pilocarpinwirkung setzt ein Akkommodationskrampf ein, der eine vorübergehende Myopie von 4-12 Dioptrien ausmacht. [36)]

Von besonderem Interesse sind weiterhin Veränderungen in der Blut-Kammerwasserzirkulation, die zusammen mit den mechanischen Faktoren der Irisentfaltung zu einer Herabsetzung des intraokularen Druckes führen. Die letztgenannte Eigenschaft zeigt sich weniger bei normalen Augen als bei denen mit pathologisch erhöhtem Druck. Das Pilocarpin hat daher in der Glaukomtherapie seine breiteste Anwendung gefunden. Im Gegensatz zum Cocain ist die Reaktionsfähigkeit auch am denervierten Organ voll erhalten. Anderson schloß daraus, daß Pilocarpin direkt ohne Vermittlung von Acetylcholin auf die Zellreceptoren wirkt. [1]
Entsprechende Versuche an isolierten Irismuskeln wie bei Cocain durch Leyko, K. Velhagen und Poos zeigen eine Sphinkterkontraktion. [57] [78] [71]

Zu erwähnen ist noch. daß von verschiedenen Autoren eine Abhängigkeit der Reaktionsschnelligkeit der Pharmaka von der Irisfarbe festgestellt wurde. Das gilt sowohl für Mydriatica als auch für Miotica. Fanta hatte bei seinen Untersuchungen mit Pilocarpin den Eindruck, als ob die Verengerung bei brauner Iris langsamer vor sich ginge als bei blauer. [32]
Studien über rassengebundene Pharmakawirkungen waren schon früher von Chen und Poth gemacht worden. Sie berichteten über den unterschiedlichen Cocaineffekt bei Negern, Chinesen und Kaukasiern, wobei die Negerpupillen am wenigsten reagierten, die der Kaukasier am meisten, während die der Chinesen eine Mittelstellung einnahmen. [2o]
Die Ursache für dieses Verhalten wird im verschiedenen Aufbau des Irisstromas gesucht. Starke Pigmentansammlung erschwert das Eindringen von Substanzen ins Augeninnere, sodaß ihre Konzentration am Organ bzw. den Nervenendigungen relativ gering ist. Angenent und Koelle diskutieren eine enzymatische Grundlage für die Unterschiede in der Mydriaticawirkung. Möglicherweise könnte das Ferment Dopaoxydase bei der Zerstörung der adrenergischen Stoffe eine Rolle spielen. [2]

c) Allgemeine Gesichtspunkte pharmakodynamischer Pupillenprüfungen

Ehe auf die spezielle Anwendung von Pilocarpin und Cocain bei Pupillenstörungen eingegangen wird, darf die grundsätzlich bestehende Problematik der pharmakodynamischen Pupillenprüfungen nicht unerwähnt bleiben. Eine ausführliche kritische Besprechung gibt Poos. [68)]

Als Voraussetzungen für genaue Untersuchungen gelten:

1. genaues Meßgerät bis zu 1/4 mm,
2. konstante Belichtungsintensität,
3. Belichtung der stets gleichen Netzhautstelle,
4. konstante Weite der Lidspalte,
5. keine Allgemeinerregung,

Um Pharmaka ins Augeninnere gelangen zu lassen, gibt es verschiedene Möglichkeiten:

1. Einbringen in den Bindehautsack (perkonjunktivale bzw. perkorneale Zufuhr)
2. subkonjunktivale Einspritzungen,
3. retrobulbäre Einspritzung,
4. Einspritzung in die Vorderkammer,
5. Einspritzung in den Glaskörper,
6. Jontophorese (Velhagen-Hauschild) [78a)]

Die normalerweise angewandte Form ist die perkonjunktivale Instillation von wässrigen Tropfen, Ölen oder Salben. Der Haupteinzugsweg der in den Bindehautsack eingebrachten Stoffe ins Augeninnere geht über die Hornhaut, nach Antibon und Fischer 9/lo, während nur 1/lo über die Blut- und Lymphgefäße der Bindehaut in den Blutkreislauf gelangt. [33)]

Als mögliche Faktoren von Beeinflussung der pharmakologischen Reaktionen kommen Besonderheiten im Bau des Irisstromas in Frage, z. B. bei verschiedenen Pigmentierungen (s. o.) und Altersveränderungen durch Rigidität der Iris. Weiter spielen Diffusionsverhältnisse, der intraokulare Flüssigkeitswechsel, der Zustand von Gewebe und Gefäßen eine Rolle.

Eigentümlichkeiten im Bau der Adnexe (Tränenwege, Orbicularis, Konjunktiva) können den normalen Ablauf des pharmakologischen Tests beeinträchtigen. Schließlich sind Ungenauigkeiten in der Tropfendosierung durch reflektorisches Zukneifen und starke Tränensekretion möglich.
Die Menge der Stoffe, die tatsächlich ins Augeninnere übergeht, ist nicht proportional der Konzentration, die in den Bindehautsack instilliert wird. Kleins Untersuchungen zeigen, daß sich Salz- und andere Lösungen durch die Tränenflüssigkeit im Bindehautsack nach durchschnittlich 45 Sekunden auf die Hälfte der Anfangskonzentration verdünnen. [49)]
Andererseits bewiesen Lieb und Pirch, daß sich durch Konzentrationserhöhung der instillierten Pharmaka keine großen Wirkungsunterschiede erzielen lassen. [58)]
Wesentlicher ist die Art des Vehikels, wobei den Salben die größte, den Ölen eine mittlere und den wässrigen Lösungen die geringste Wirksamkeit zukommt. Nach Thiel ist das Reaktionsausmaß in erster Linie abhängig von der Zeit, in der die innere Augenmuskulatur umspült wird. [75)]

Zusammen mit den erwähnten Beobachtungen der statischen und dynamischen Pupillengrößen bietet ein pharmakologischer Test - kritisch beurteilt - bei einigen charakteristischen Pupillenstörungen einen differentialdiagnostischen oder topographischen Hinweis.

d) spezielle Krankheitsbilder

Bei einer manifesten oder latenten Anisokorie ermöglicht das Coppez'sche Schema die Entscheidung, ob tatsächlich eine Störung vorliegt, bzw. welche Pupille die pathologisch reagierende ist. Darüber hinaus macht es deutlich, ob eine vom Normalen abweichende Pupillenweite durch Reizung oder Lähmung der Irismuskulatur herrührt, bzw. ob Sympathicus oder Parasympathicus geschädigt sind. [21)]
Recht brauchbar sind weiter pharmakologische Tests in der Abgrenzung isolierter, d. h. nicht durch Unterbrechung der optischen Leitungsbahnen verursachter Pupillenstörungen untereinander. Sie werden nach Kyrieleis in drei Gruppen eingeteilt:

1. Die reflektorische Starre; sie findet im Argyll-Robertson-Phänomen ihre klassische Ausprägung. Die Kardinalsymptome sind fehlender direkter und konsensueller Lichtreflex bei gesteigerter Konvergenzreaktion und Miosis. Die Schmerz- und Psychoreaktionen sind schon frühzeitig gestört. Die oft entrundete Pupille zeigt eine auffallend schlechte Ansprechbarkeit auf Mydriatica. Löwenstein allerdings berichtet von normalen Erweiterungen auf Atropin und Cocain. [60)]
2. Die absolute Pupillenstarre; Kyrieleis benutzte den Cocaintest zur Abgrenzung des Argyll-Robertson-Syndroms gegen die absolute Pupillenstarre. Bei ihr erlöschen in der Regel zunächst der Lichtreflex und die sensiblen Reaktionen. Später fallen die Konvergenzverengung und gelegentlich das Lidschlußphänomen aus. Demnach kann man eine unvollständige von einer vollständigen, absoluten Pupillenstarre trennen. Die Pupille ist mittelweit bis weit und entrundet. Die Cocainerweiterung verläuft im Gegensatz zur reflektorischen Starre normal.
3. Die isolierte Konvergenzstarre; sie fällt lediglich durch Fehlen der Naheinstellungsmiosis auf und bereitet kaum differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Wahrscheinlich ist sie Folge einer Encephalitis epidemica.

Das Argyll-Robertson'sche Phänomen und die absolute Pupillenstarre sind im allgemeinen pathognomonisch für metaluische Erkrankungen, wenn auch Tumoren, Encephalitis, Meningitis, Hirnabszesse ätiologisch in Betracht kommen. Dagegen hat sich für die Pupillotonie, eine ebenfalls isoliert vorkommende Pupillenstörung, keine Beziehung zu den luischen oder den anderen genannten Erkrankungen ergeben. Kyrieleis hält sie für eine auf erblicher Grundlage entstehende vegetative Regulationsstörung im Bereich der Bahnen. [54)]
Die abnorme Pupille, meist weiter als die andere, zeigt keinen oder nur minimalen Lichtreflex.

Die Naheinstellungsreaktion verläuft tonisch, d. h. zäh, verlangsamt, "weichgebremst" (Kyrieleis), aber ausgiebig. Die Ausgangsweite nach Aufhören des Konvergenzanreizes wird ebenfalls erst nach mehreren Sekunden erreicht, die Pupillenerweiterung erfolgt meist schubweise.
Bei subcutaner Strychnininjektion verbessert sich der Lichtreflex, besonders bei wiederholten Belichtungen.
Die Reaktionen auf Cocain und Pilocarpin verlaufen bei der tonischen Pupille wesentlich ausgiebiger und schneller als bei der normalen. [54] (Kyrieleis)
Sie erlauben daher eine Abgrenzung von Pupillotonie, reflektorischer und unvollständiger, absoluter Starre.
Für fast alle genannten Pupillenstörungen gilt, daß man sich über den Sitz der Schädigung und die unmittelbaren Ursachen nur mutmaßlich äußern kann.
Behr lokalisierte sie in den Sphinkterkernbereich des Mittelhirns, eine Anschauung, die auch heute noch vorwiegend vertreten wird und durch pathologisch anatomische Befunde teilweise gesichert ist. Dagegen verlagert Poos die Schädigung in die äußerste Peripherie und macht Durchblutungsstörungen in den Kapillaren für sie letztlich verantwortlich. [14] [69]

Zur besseren Übersicht seien die charakteristischen Merkmale der wichtigsten isolierten Pupillenstörungen zusammengefaßt nach Passow.

| | Absolute Pu.St. | Reflekt.Pu.St. | Pupillotonie |
|---|---|---|---|
| Sehfunktion | normal | normal | normal |
| Lokalisation | Sphinkterkerngebiet, Oculomot. Stamm, Ziliarggl. | a) Schaltstück zwischen b) Corpus gen.lat. c) Sphinkterkern | unbekannt Oculomot. Kerngeb. Ziliarggl. |
| Pupille | weit | eng | übermittelweit |
| Dir. LR. | fehlt | fehlt | fehlt |
| Indir. LR. | fehlt | fehlt | fehlt |
| Naheinstellung | fehlt | vorhanden | vorhanden |
| Orbicularisph. | meist vorhanden | vorhanden | vorhanden |
| Cocainerweiterung | normal | fehlt | gesteigert |
| Pilocarpinvereng. | normal | normal | gesteigert |

Die Schädigung der Leitungsbahnen ist Ursache für eine weitere Gruppe der Pupillenstörungen.
Als spezielles Krankheitsbild, das durch Unterbrechung des Sympathicus entsteht, ist das Horner-Syndrom bekannt. Es wird durch die Trias Ptosis, Miosis, Enophthalmus charakterisiert. Der Miosis ist besondere Wichtigkeit beizumessen, sie kann in wenig ausgepräten Fällen das einzige Symptom sein. Als Ursache des Sympathicusausfalls kommen Struma, Tumoren, Halsrippen in Betracht. Nützlich zur Lokalisierung des Prozesses erweist sich das von Foerster und Gagel aufgestellte Schema pharmakologischer Tests. Es entspricht der 3-Neuronenbahn:

| | Neuron I diencephalospinal | Neuron II spinoganglionär | Neuron III vom Ganglion zur Iris |
|---|---|---|---|
| Atropin | + | + | + |
| Cocain | + + | - | - |
| Adrenalin | - | - | + + + |

Cocain bleibt wirkungslos bei Unterbrechung des Sympathicus distal vom centrum ciliospinale, da an den Enden der degenerierten Nerven kein Adrenalin mehr gebildet wird. Adrenalinansprechbarkeit, die beim Gesunden meist nicht nachzuweisen ist, wird von Wormser und Cannon als eine unspezifische Überempfindlichkeitsreaktion denervierter Zellen aufgefaßt. [19) 80)]
Eine Unterbrechung des Opticus, also der Seh- und Lichtreflexbahn bedeutet Erblindung und amaurotische Pupillenstarre. Die direkte Lichtreaktion des blinden sowie die konsensuelle des gesunden Auges fehlen. Die Pupille des blinden Auges ist konsensuell normal erregbar und spricht auf alle anderen Impulse wie Konvergenz, psychische und sensorische Reize und Lidschluß regelrecht an. Die Pupille ist weit, sie reagiert auf Pharmaka normal. Poos hält sie sogar für optimal zu quantitativen pharmakologischen Untersuchungen. [68)]

Bei Läsion des Chiasmas bzw. des Tractus opticus in den vorderen zwei Dritteln - vor Abgang der Pupillenbahnen - kommt es zur hetero- bzw. homonymen Pupillenstarre. Verengung der Pupille erfolgt nur bei Belichtung der sehenden Netzhauthälften. Die übrigen Bewegungen verlaufen wie bei der amaurotischen Starre normal.

Schließlich ist die amblyopische Pupillenträgheit zu erwähnen, die zwischen amaurotischer Starre und normaler Pupillenreaktion alle Grade der Ausprägung besitzen kann. Man findet auf Belichtung eine gegenüber der Norm verlangsamte unausgiebige Kontraktion. Die Wiedererweiterung erfolgt ebenfalls verzögert.

## B. Die Schielamblyopie

Die Amblyopie wird heute verstanden als Sehschwäche eines Auges ohne entsprechend nachweisbaren organischen Fehler (Bangerter). Am häufigsten ist die Schielamblyopie. Nach Bangerter sind 1 - 2% der Gesamtbevölkerung amblyop. [9]
Er kommt nahezu auf dieselben Zahlen wie Keiner, der von 2,2% spricht. [46]
Jaensch schreibt von etwa 2,4 Mill. Schielern in Deutschland, von denen rund 1,9 Mill. zur Gruppe der Einwärtsschielenden gehört. Rund 475.000 von ihnen leiden an hochgradiger Schwachsichtigkeit des abgelenkten Auges mit Verlust der zentralen Fixation. [42a]
Downing zeigte statistisch, daß bei etwa 66% aller Fälle von einseitigem Visusverlust eine Amblyopie zu Grunde liegt. Es würde den Rahmen der Arbeit weit überschreiten, im einzelnen die Pathophysiologie der Amblyopie darzustellen. Daher soll versucht werden, die Grundanschauungen zusammenzufassen, soweit sie für das Verständnis der hier interessierenden Pupillenstörungen notwendig sind.

Während früher von Schweigger, Uhthoff, Alfred Graefe und anderen die Meinung vertreten wurde, sie sei ein angeborenes oder durch frühkindliche Maculaschädigung erworbenes Leiden [74) 77) 37)], wandelten sich mit den Veröffentlichungen von Bielschowsky, Worth, Sattler, Javal u. a. die Anschauungen. [17) 18) 43) 81) 73)] Die Autoren erklärten die Schwachsichtigkeit als Folge des Nichtgebrauches des Auges und rückten damit die Amblyopie in einen Formenkreis funktionellen Charakters. Sie wiesen gleichzeitig auf die therapeutischen Möglichkeiten in Form von Übungsbehandlungen hin.

Harms hält die Schielamblyopie für eine Schwachsichtigkeit auf Grund einer Hemmung. Nach seiner Ansicht werden Hemmungsvorgänge von einem sensorischen Hirnzentrum ausgelöst, wenn die Seheindrücke korrespondierender Netzhautstellen nicht zur Verschmelzung zu bringen sind. Von der Rinde werden die Impulse auf efferenten, im Opticus verlaufenden Bahnen zur Retina geleitet, wo sie durch Blockierung der Netzhautganglienzellen zur Auswirkung gelangen. [41)] Die zunächst histologisch nachgewiesenen efferenten Fasern wurden neuerdings durch Granit und Dodt elektrophysiologisch als zentrifugale Bahnen bestätigt. [38) 25)]
Hemmungsvorgänge sind auch beim normalen Sehen bekannt.
Von Tschermak bezeichnete als binokulare Wechselhemmung die ständige Verlagerung des Sehaktes von einem Auge bzw. Teilen seiner Retina auf das andere mit jeweils Ausschaltung der entsprechenden Gebiete des Gegenauges vom Sehvorgang.
Hamburger sieht in der Dominanz eines Auges beim sogenannten Wettstreit der Augen einen möglichen Ausgangspunkt für die Amblyopie. [40)]
Zu ähnlichen Überlegungen kommen Küchle und Remky auf Grund ihrer haploskopischen Untersuchungen. [51)]

Man unterscheidet 3 Formen der Amblyopie, bei denen Funktionsstörungen in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden sind:

1. Amblyopie mit zentraler Fixation

Die foveale Hauptsehrichtung ist erhalten. Die Herabsetzung der Sehschärfe ist allein bedingt durch eine auf den zentralen Netzhautteilen liegende Hemmung.

2. Amblyopie mit exzentrischer Fixation

Hier ist es zu einer Verlagerung der subjektiven Hauptsehrichtung "geradeaus" auf eine exzentrische Netzhautstelle mit entsprechender Neuzuordnung der Peripherie gekommen. Die exzentrische Netzhautstelle wird zur Fixation verwandt.

3. Amblyopie mit exzentrischer Einstellung

Bei der Fixationsprüfung wird eine exzentrische Netzhautstelle eingestellt. Die Hauptsehrichtung ist aber weiterhin mit der Foveola verbunden, und der Patient hat den Eindruck, an den mit der exzentrischen Netzhautstelle angesehenen Gegenständen vorbeizublicken.

Güppers und Mackensen glauben, daß sich der Ort der exzentrischen Fixation aus der anomalen Korrespondenz heraus erklärt. Die fakultative Verlagerung der Hauptsehrichtung auf die Stelle, welche die gleichen Seheindrücke empfängt wie die Fovea des führenden Auges, soll permanent werden. [23) 62)] Unterstützt werden diese Theorien dadurch, daß in etwa 5o% der Fälle von Amblyopien mit exzentrischer Fixation der Anomaliewinkel gleich dem Winkelabstand der exzentrisch fixierenden Netzhautstelle von der Fovea ist.
Oppel ist der Ansicht, daß nach Ausfall der Fovea der Ort mit dem größten Auflösungsvermögen, also die funktionell hochwertigste Stelle zur Fixation benutzt wird. [66)]

## 4. Pupillenprüfungen bei Schielamblyopie

Während die allgemein klinischen Prüfungen in der Regel keine Pupillenstörungen bei Schielamblyopie ergeben, lassen sich mit Hilfe spezieller Untersuchungstechniken Abweichungen vom normalen Pupillenverhalten nachweisen. Harms belichtete bei gesunden und amblyopen Versuchspersonen abwechselnd Macula und Peripherie der Netzhaut und beobachtete die Auswirkung der Lichtreaktionen an der Pupille. Die Lichtmenge bei zentraler und peripherer Reizung dosierte er so, daß jeweils der gleiche Pupillendurchmesser erreicht wurde. Das Verhältnis dieser beiden zur Erzielung gleicher Pupillenweite erforderlichen Lichtmengen nannte er den äquipupillomotorischen Quotienten. Normalerweise ist dieser Index kleiner als 1, d. h. die Empfindlichkeit der Netzhaut ist im Maculagebiet am größten. Bei den Amblyopen ergab sich ein Quotient größer als 1, also eine maculare Untererregbarkeit gegenüber der Peripherie. Später wiesen Harms und Mackensen perimetrisch Skotome nach, die den Hemmungsbereichen auf Macula und der mit der Fovea des führenden Auges sehrichtungsgleichen Netzhautstelle entsprachen.

Der von Harms gefundenen pupillomotorischen Unterwertigkeit des Schielauges ist man in mehrfachen Untersuchungen nachgegangen. Morone und Matteucci verglichen Pupillogramme von gesunden und amblyopen Augen, wobei sie keine Unterschiede feststellen konnten. [65] Matteucci und seine Mitarbeiter halten die von Harms beschriebenen und durch Mackensen, Monjé und andere Autoren bestätigten Zentralskotome für fraglich, wie sie überhaupt der Theorie der monokularen retinalen Hemmung ablehnend gegenüberstehen. Sie sehen die von Harms durchgeführten Untersuchungen im Widerspruch zu der zentral lokalisierten Hemmung, wie sie von Cüppers und anderen Autoren vertreten wird. [63]

Dagegen fanden Dolének und Mitarbeiter bei ihren Untersuchungen wie Harms eine unterschiedliche pupillomotorische Erregbarkeit von amblyopen gegenüber normalen Augen. Pupillographisch maßen sie Anfangs- und Enddurchmesser der Pupille, Amplitude, Kontraktions- und Dilatationslatenz, schließlich Dauer und Geschwindigkeit der Kontraktion. [28] Bei wechselseitiger Untersuchung der Augen war auf dem amblyopen Auge der Pupillendurchmesser deutlich größer. Außerdem waren Kontraktions- und Dilationslatenz der Pupille des amblyopen Auges gegenüber dem gesunden verlängert. Nach erfolgreicher Amblyopiebehandlung zeigte sich eine statistisch signifikante Verkürzung der Kontraktionslatenz. [29]

Krüger wandte den Pseudoanisokorie-Test nach Kestenbaum bei seinen pupillomotorischen Untersuchungen an. [50a] Der Kestenbaum'sche Test läuft so ab, daß bei diffuser Beleuchtung oder direkt vor bzw. über dem Patienten angebrachter Lichtquelle das eine Auge abgedeckt wird. Nach wenigen Sekunden wird die mittlere Pupillenweite des offenen Auges gemessen. Entsprechend geht man bei dem anderen Auge vor. Die beiden Werte werden miteinander verglichen. Sind Differenzen vorhanden, bedeutet das einen positiven Ausfall des Tests, wobei die weitere Pupille die des erkrankten Auges ist. [47]
Krüger fand bei seinen Untersuchungen von Schielamblyopen bei 93% der Fälle einen positiven Ausfall des Tests. 44% davon zeigten Differenzen von 1 mm und mehr zwischen krankem und gesundem Auge. An sich soll der positive Ausfall des Pseudoanisokorietests für eine organische Schädigung der Retina oder der Sehbahn bis zur Abzweigung der Pupillenbahn pathognomonisch sein. Krüger betont jedoch, es bestehe, dem heutigen Stand unseres Wissens entsprechend, keine Berechtigung, eine organische Ursache für die Schielamblyopie anzunehmen.

Von den meisten Untersuchern werden im Rahmen der Amblyopie den Erscheinungen an der Peripherie, d. h. an Retina und Pupille sekundäre Bedeutung beigemessen gegenüber den eigentlich cortikalen Vorgängen. In neuerer Zeit glauben aber auch einige Autoren, in retinalen Störungen die Hauptursache für die Amblyopie gefunden zu haben. Best und Bohnen beispielsweise sehen die Hauptstörung bei der Schielschwachsichtigkeit im Bereich retinaler Sinneszellen bzw. ihrer Ableitung. Nach ihrer Auffassung ist die 1 : 1 Fortleitung der Impulse gehemmt, während die Sammelableitung intakt ist. Bei der Sammelableitung werden wohl selbst geringe Lichtintensitäten wahrgenommen, dagegen ist ein scharfes Sehen unmöglich. Hiermit erklärte sich auch die Diskrepanz zwischen Lichtsinnempfindlichkeit und der herabgesetzten Sehschärfe bei der Schielamblyopie. [16]
Enoch hat in seinen Untersuchungen von amblyopen Patienten eine Abwandlung des Stiles-Crawford-Effektes feststellen können. Es handelt sich dabei um das von Stiles und Crawford beschriebene Phänomen, daß die Netzhautsensibilität gegenüber Licht abhängig ist vom Einfallswinkel des Lichtes auf die Zapfen. Enoch setzt die Amblyopie in Beziehung zu den Veränderungen, die er in der Anordnung der Zapfen bzw. ihrer Bestandteile nachgewiesen hat. [31]

Anlaß zu den folgenden Untersuchungen gaben Beobachtungen von unterschiedlichem Pupillenverhalten schielamblyoper Augen auf eingetropfte Mydriatica. Es wurde oft innerhalb kürzester Zeit eine maximale Mydriasis der einen Pupille erreicht, während die andere wesentlich enger blieb. Am häufigsten schien die Pupille des amblyopen Auges in der Erweiterung zurückzubleiben.
Bei einer größeren Zahl von Fällen sollten die Beobachtungen auf eine eventuell vorhandene Gesetzmäßigkeit hin untersucht werden.

## Experimenteller Teil

### A. Methode

Untersucht wurden 100 schielschwachsichtige, nicht zentralfixierende Kinder zwischen 3 und 14 Jahren und 50 normalsichtige in der gleichen Altersstufe.
Die gesunden Versuchspersonen hatten beiderseits vollen Visus und sichere zentrale Fixation. Die zur Fixation benutzten Netzhautareale lagen bei den schielschwachsichtigen Kindern unterschiedlich weit von der Foveola entfernt. Die Visuswerte schwankten zwischen 5/15 und 1/50 bei Zahlenreihen. Am häufigsten - in ca. 50% - wurden Sehschärfen um 5/50 gefunden. Für Einzeloptotypen lagen die Werte günstiger, entsprechend der bei Amblyopen mit nicht zentraler Fixation vorhandenen Trennschwierigkeiten. Der Spaltlampen- und ophthalmoskopische Befund war bei allen Versuchspersonen normal. Kinder, die durch äußerlich sichtbare Asymmetrien wie ungleichweite Lidspalte, einseitige Ptosis, Heterochromie auffielen, wurden nicht zu den Versuchen herangezogen. Schließlich kamen auch nur solche Versuchspersonen infrage, die vernünftig genug waren, den Anweisungen richtig und ruhig Folge zu leisten.

Die Untersuchungen fanden in einem Raum mit diffuser künstlicher Beleuchtung statt, deren Intensität konstant war.

Die Lichtmenge war so gering, daß weder Blendungserscheinungen empfunden wurden, noch objektiv eine reflektorische Pupillenverengung wahrgenommen werden konnte. Vielmehr stellte sich eine etwas übermittelweite Ruhelage der Pupille ein. (s. u.) Die Bestimmung der Pupillenweite erfolgt mit dem Vergleichspupillometer von Haab. Als Pharmaka wurden 2%ige Cocainlösung zur Erweiterung und 1%ige Pilocarpinlösung zur Verengung der Pupille verwandt.

Die Versuchspersonen wurden aufgefordert, von ihrem Platz aus geradeaus auf ein etwa 5 m entferntes, 5 $cm^2$ großes Objekt zu blicken, um eine Naheinstellungsreaktion zu vermeiden. Nach Feststellung der Ausgangsweite der Pupillen wurde je ein Tropfen Cocain in den Bindehautsack beider Augen instilliert. Die Patienten hielten die Augen über eine Minute geschlossen, um ein Herauslaufen des Medikamentes mit der Tränenflüssigkeit einzuschränken und eine Verteilung im Konjunktivalraum mit bestmöglicher Benetzung der Kornea zu erreichen. Anschließend bestimmten wir alle 5 Minuten die Pupillenweite beider Augen, bei praktisch akkommodationslosem Geradeausblick. Die Messungen wurden insgesamt 6 Mal durchgeführt. Nach dieser Zeitspanne von 3o Minuten wurde in jedes Auge ein Tropfen der Pilocarpinlösung appliziert und erneut alle 5 Minuten die Weite der Pupillen festgestellt. Die Messungen erstreckten sich wieder über eine halbe Stunde. Bei der zweiten Instillation erwies sich die durch das Cocain hervorgerufene Hornhautanaesthesie als vorteilhaft, da der störende Kornealreflex nahezu aufgehoben war.

## B Versuchsergebnisse

### 1. Normalpersonen

Bei den Normalpersonen zeigten völlig gleiches Pupillenverhalten beider Augen auf pharmakologische Stimulation nur 3o% der Fälle. Bei 7o% dagegen fanden sich zu irgendeinem Zeitpunkt Unterschiede im Bewegungsablauf zwischen rechter und linker Pupille.
Die Cocainerweiterung verlief im großen und ganzen symmetrisch. Zu 76% stimmten beide Pupillenweiten überein, in 23% beobachteten wir Abweichungen voneinander, die nicht über o,5 mm hinausgingen.

Bei der Reaktion auf Pilocarpin konnten wir nur in 3o% eine Übereinstimmung der Pupillenweite feststellen. In 7o% fanden wir Abweichungen voneinander, die zum größten Teil, nämlich zu 48%, über o,5 mm hinausgingen. Die größten Unterschiede zwischen den Weiten beider Pupillen traten in den letzten 2o Minuten des Versuchsablaufs in Erscheinung, d. h. in der Zeit der intensivsten Pilocarpinwirkung. In den meisten Fällen hatten sie sich nach Beendigung des Tests noch nicht zurückgebildet. Gleiches Pupillenverhalten einerseits und unterschiedliche Reaktion andererseits geben Beispiel a und b wieder.

Anfangsdurchmesser: 5,5 bds

Cocain

| | Min. | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Durchmesser in mm | re. | 5,5 | 5,5 | 6,o | 6,5 | 7,o | 7,5 |
| | li. | 5,5 | 5,5 | 6,o | 6,5 | 7,o | 7,5 |

Pilocarpin

| | Min. | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Durchmesser in mm | re. | 7,5 | 7,o | 3,5 | 2,5 | 2,o | 2,o |
| | li. | 7,5 | 7,o | 3,5 | 2,5 | 2,o | 2,o |

Beispiel a:

Gleiches Pupillenverhalten des re. und li. Auges auf Cocain und Pilocarpin.

Anfangsdurchmesser: 4,5 bds

Cocain

| | Min. | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Durchmesser in mm | re. | 4,5 | 5,o | 6,o | 6,5 | 6,5 | 7,o |
| | li. | 4,5 | 5,o | 6,o | 6,5 | 6,5 | 7,o |

Pilocarpin

| | Min. | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Durchmesser in mm | re. | 6,5 | 6,5 | 3,o | 2,5 | 2,o | 2,o |
| | li. | 6,5 | 6,o | 5,5 | 5,o | 4,o | 3,5 |

Beispiel b:

Unterschiedliches Pupillenverhalten des re. und li. Auges auf Cocain und Pilocarpin.

Die Ergebnisse der Pupillenreaktion auf Cocain und Pilocarpin bei 1oo normalen Augen von 5o Versuchspersonen faßten wir zusammen. (Siehe Abb. und Tab. I)

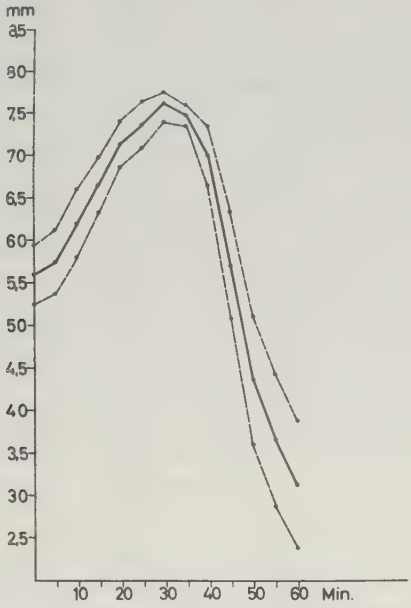


Abb. I:
Die Mittelwertskurve (ausgezogene Linie) der Pupillenweite von 1oo normalsichtigen Augen nach lokaler Cocain- und Pilocarpinapplikation. Die gestrichelten Kurven ergeben sich aus Mittelwert $\pm$ mittlerem Fehler $\sigma_M$. Die Abszisse gibt die Zeit, die Ordinate die Pupillenweite an.

Das Cocain hat zunächst eine sehr geringe, nach 5 Minuten stärker einsetzende, gleichmäßig fortschreitende Erweiterung zur Folge. Nach 3o Minuten ist ein Maximum erreicht mit einer Pupillenweite von rund 7,5 mm Durchmesser bei einer Ausgangsweite von rund 5 mm Durchmesser. Das bedeutet eine Zunahme von 2,5 mm, also rund 5o% des Ausgangswertes.

| Zeit (min) | o | 5 | lo | 15 | 2o | 25 | 3o | 5 | lo | 15 | 2o | 25 | 3o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelw. der Pupillenweite in mm $\pm \sigma_M$ | 5,62 ± o,35 | 5,78 ± o,39 | 6,21 ± o,41 | 6,67 ± o,34 | 7,14 ± o,28 | 7,36 ± o,29 | 7,62 ± o,24 | 7,46 ± o,14 | 6,99 ± o,35 | 5,7o ± o,63 | 4,37 ± o,75 | 3,65 ± o,78 | 3,13 ± o,76 |
| rel. Streuung (%) | 14,8 | 16,3 | 16,6 | 13,2 | lo,5 | lo,6 | 8,5 | 4,9 | 13,2 | 26,3 | 35,7 | 41,1 | 42,8 |

Tab. I

Mittelwerte der Pupillenweite von loo normalsichtigen Augen nach lokaler Cocain- und Pilocarpinapplikation.

Der Spitzenwert kann nicht ohne weiteres als absolutes Maximum der Cocainwirkung gelten, da durch das nach 3o Minuten getropfte Pilocarpin die eventuell noch mögliche Erweiterung abgebrochen wurde.

Im Gegensatz zum Cocain zeigt die Pilocarpinbewegung einen weniger gleichmäßig kontinuierlichen Charakter. Die Wirkung beginnt langsam. Ungefähr 1o Minuten nach dem Eintropfen kommt es zu einem steilen Abfall der Kurve, entsprechend einer plötzlichen, sprunghaften Verengung der Pupille. Innerhalb weiterer 1o Minuten nimmt der Pupillendurchmesser durchschnittlich um 2,5 mm ab.
Setzt man diesen Wert in Beziehung zu der Gesamtverengung, die ca. 4,5 mm beträgt, so zeigt sich, daß das Pilocarpin in mehr als der Hälfte der Fälle zwischen der 1o. und der 2o. Minute nach der Tropfengabe wirkt. Zwar verengt sich danach die Pupille noch weiter, die ursprüngliche Ausgangsgröße der Pupille wird wesentlich unterschritten, aber die Reaktion erfolgt langsamer.

Die relative Streuung liegt während der Cocainerweiterung ziemlich gleichmäßig bei 13%. Am geringsten ist sie nach 3o Minuten, wenn die maximal mögliche Größenzunahme der Pupille erreicht ist. Mit zunehmender Pilocarpinwirkung wächst sie wieder. 2o - 3o Minuten, nachdem das Pilocarpin getropft wurde, wird sie mit Werten über 4o% weitaus am größten. Das entspricht ungefähr der Zeitphase nach der oben erwähnten sprunghaften Pupillenverengung.

In den bisher aufgestellten Berechnungen sind die Streuungen, die durch die verschiedene Ausgangssituation entstehen, mit enthalten. Die relative Streuung der anfänglichen Pupillenweiten liegt bei 14,8%. Um von gleichen Voraussetzungen ausgehen zu können, wurden die 1oo Normalaugen in Gruppen aufgegliedert, die sich jeweils um o,5 mm in ihrer Pupillenweite vor Beginn des Tests unterschieden.

Es ergaben sich 1o Gruppen, eine erstaunlich hohe Zahl bei Versuchspersonen gleicher Altersstufe, die gleicher Beleuchtungsintensität ausgesetzt sind.
Die extremen Pupillenweiten kamen nicht so häufig vor. So fanden wir nur in 2 Fällen eine Weite von 2,5 mm und 3 mm und in 3 Fällen von 4 mm. Ebenso verhielt es sich mit den primär sehr weiten Pupillen, die mit 7 bei 7 mm und mit 2 bei 7,5 mm eine kleine Anzahl bildeten. Die Ausgangsweiten von 4,5 mm bis 6,5 mm waren in der Überzahl. Der Mittelwert von 5,6 mm, der aus den Ausgangsweiten aller 1oo Augen errechnet wurde, zeigt, daß in den meisten Fällen eine übermittelweite Pupille vorgelegen hatte. Sicherlich ist diese Tatsache einmal mit der geringen Lichtzufuhr während des Tests (s.o.) zu erklären, zum andern mit dem jugendlichen Alter der Versuchspersonen, die infolge des relativ hohen vegetativen Tonus durchschnittlich weitere Pupillen haben als Erwachsene.
Die so entstehende Kurvenschar aus den Mittelwerten der Pupillen verschiedener Ausgangsweiten nach 5, 1o, 15 .... Minuten Medikamentwirkung demonstrieren die ganze Vielfalt der Einzelreaktionen. (Siehe Abb. u. Tab. II u. III)

Auf Grund der unterschiedlichen Ausgangsweite fällt in den ersten 2o Minuten der Cocainwirkung eine breite Verteilung der Einzelkurven auf. Nach 3o Minuten Cocainerweiterung ist eine verhältnismäßig gleiche Pupillenweite aller Gruppen erreicht. Das Maximum liegt bei 8 Kurven zwischen 7 mm und 8 mm. Nur 2 Kurven, die sich aus 2 bzw. 3 Fällen zusammensetzen, bleiben unter 7 mm.
Offenbar wird also unabhängig von der Ausgangsgröße mit Cocain eine relativ konstante maximale Pupillenweite von 7 mm bis 8 mm erzielt.
Die Pupillen mit geringem Anfangsdurchmesser erreichen diesen Wert durch eine entsprechend raschere Erweiterung.

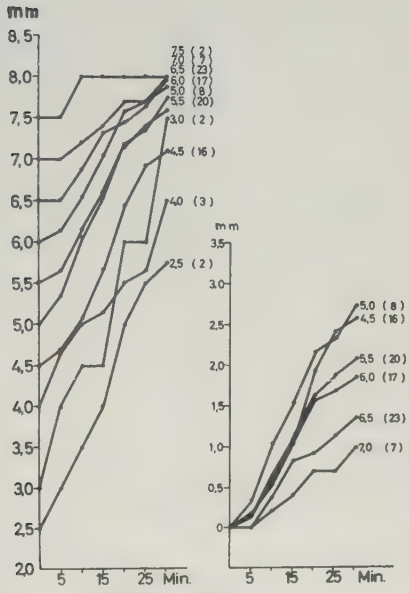


Abb. II Abb. III

Abb. II

Die Mittelwertskurven der Pupillenweite von loo normalsichtigen Augen nach lokaler Cocainapplikation. Die Einzelkurven ergeben sich durch Zusammenfassen der Fälle in Gruppen gleicher Ausgangsweite. Die Abszisse gibt die Zeit, die Ordinate die Pupillenweite an. Neben jeder einzelnen Mittelwertskurve ist die Ausgangsweite und in Klammern die Fallzahl vermerkt.

Abb. III

Die Mittelwertskurven der Zunahme der Pupillenweite von 91 normalsichtigen Augen gegenüber ihrem Ausgangsdurchmesser (= 0) nach Cocainapplikation. Die Einzelkurven ergeben sich wie bei Abb. II durch Zusammenfassen der Fälle in Gruppen gleicher Ausgangsweite. Die Abszisse gibt die Zeit, die Ordinate die Pupillenweite an. Neben jeder Mittelwertskurve ist die Ausgangsweite und in Klammern die Fallzahl vermerkt.

| Fallzahl | 2 | 2 | o | 3 | 16 | 8 | 2o | 17 | 23 | 7 | 2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zeit (min) | Mittelwerte der Pupillenweite in mm $\pm \sigma_M$ | | | | | | | | | | |
| o | 2,5 ± o | 3,o ± o | 3,5 | 4,o ± o | 4,5 ± o | 5,o ± o | 5,5 ± o | 6,o ± o | 6,5 ± o | 7,o ± o | 7,5 ± o |
| 5 | 3,o ± o | 4,o ± o | - | 4,66 ± o,45 | 4,68 ± o,21 | 5,37 ± o,3o | 5,65 ± o,o9 | 6,17 ± o,o5 | 6,52 ± o,22 | 7,o ± o | 7,5 ± o |
| 1o | 3,5 ± o | 4,5 ± o | - | 5,o ± o,63 | 5,o9 ± o,15 | 6,o6 ± o,38 | 6,17 ± o,31 | 6,55 ± o,17 | 6,89 ± o,12 | 7,21 ± o,13 | 8,o ± o |
| 15 | 4,o ± o | 4,5 ± o | - | 5,16 ± o,73 | 5,68 ± o,27 | 6,56 ± o,37 | 6,62 ± o,23 | 7,o5 ± o,15 | 7,34 ± o,19 | 7,42 ± o,17 | 8,o ± o |
| 2o | 5,o ± o | 6,o ± o | - | 5,5 ± o,6o | 6,46 ± o,34 | 7,18 ± o,27 | 7,15 ± o,2o | 7,58 ± o,2o | 7,47 ± o,19 | 7,71 ± o,12 | 8,o ± o |
| 25 | 5,5 ± o | 6,o ± o | - | 5,66 ± o,73 | 6,93 ± o,39 | 7,37 ± o,18 | 7,42 ± o,22 | 7,64 ± o,2o | 7,65 ± o,33 | 7,71 ± o,12 | 8,o ± o |
| 3o | 5,75 ± o,o1 | 7,5 ± o | - | 6,5 ± o,42 | 7,12 ± o,32 | 7,75 ± o,12 | 7,62 ± o,19 | 7,88 ± o,1o | 7,87 ± o,24 | 8,o ± o | 8,o ± o |

Tab. II

Mittelwerte der Pupillenweite von 1oo normalsichtigen Augen nach lokaler Cocainapplikation. Zusammenfassung der Fälle in Gruppen gleicher Ausgangsweite zum Zeitpunkt O.

| Fallzahl | 16 | 8 | 2o | 17 | 23 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Zeit (min) | Zunahme der Pupillenweite in mm gegenüber der Ausgangsweite (= o) | | | | | |
| o | 4,5 (=o) | 5,o (=o) | 5,5 (=o) | 6,o (=o) | 6,5 (=o) | 7,o (=o) |
| 5 | o,18 | o,37 | o,15 | o,17 | o,o2 | o,o |
| 1o | o,59 | 1,o6 | o,67 | o,55 | o,39 | o,21 |
| 15 | 1,o6 | 1,56 | 1,12 | 1,o5 | o,84 | o,42 |
| 2o | o,96 | 2,18 | 1,65 | 1,58 | o,97 | o,71 |
| 25 | 2,43 | 3,37 | 1,92 | 1,7o | 1,15 | o,71 |
| 3o | 2,62 | 2,75 | 2,12 | 1,88 | 1,37 | 1,o |

Tab. III

Mittelwerte der Zunahme der Pupillenweite von 91 normalsichtigen Augen gegenüber ihrem Ausgangsdurchmesser (=o) nach lokaler Cocainapplikation. Zusammenfassung der Fälle in Gruppen gleicher Ausgangsweite zum Zeitpunkt o.

Um einen tatsächlichen Vergleich der Gruppenreaktionen auf Cocain zu ermöglichen, wurden für alle Kurven die Ausgangsweite gleich 0 gesetzt und jeweils die Abweichungen von der Ausgangsbasis ermittelt.
Zum Vergleich kam nur die Gruppe mit 4,5 mm bis einschließlich 7,o mm Durchmesser Ausgangslage. Die relativ extremen Weiten von 2,5 mm bis 4,o mm einerseits und 7,5 mm andererseits wurden nicht berücksichtigt, da sie jeweils nur 2 bzw. 3 mal vorhanden, eine zu geringe Fallzahl boten.
Es blieben 91 Reaktionsabläufe, die in ihren Abweichungen von der Ausgangslage bestimmt wurden. Aus Abb. III geht wie schon aus Abb. II hervor, daß das Ausmaß der Pupillenbewegung keineswegs bei allen Ausgangsweiten gleich ist.
Die relativ miotischen Pupillen von 4,5 mm, 5,o mm und 5,5 mm erweitern sich eher und ausgiebiger auf Cocain als die im Vergleich zu ihnen mydriatischen Pupillen von 6,o mm, 6,5 mm und 7,o mm. Der schließlich erreichte Endzustand ist in den meisten Fällen derselbe, 66 der loo Fälle weisen einen Durchmesser von 8 mm auf, 14 einen von 7,5 mm, während die niedrigeren Pupillenweiten nur bei 8, 4, 6 und 2 Versuchspersonen vorhanden sind.

Für die Pilocarpinreaktion bestanden damit gleichmäßigere Ausgangsbedingungen als für die des Cocains.
Wir unterteilten die Fälle nach der Ausgangsweite der Pupillen in 6 Gruppen, die sich wieder durch eine Pupillendifferenz von o,5 mm unterschieden. Von ihnen wurden wie beim Cocainversuch nach 5, lo und 15 Minuten jeweils Mittelwerte berechnet und in 6 Kurven graphisch dargestellt. Wie aus dem Kurvenverlauf hervorgeht (Abb. IV und Tab. IV), streben die Pupillenweiten trotz verschiedener Ausgangsbedingungen einem Endwert zwischen 2,75 mm und 3,5 mm im Durchschnitt zu.

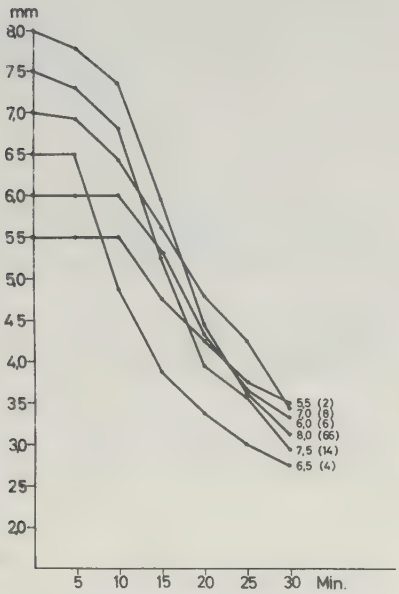


Abb. IV
Die Mittelwertskurven der Pupillenweite von loo normalsichtigen Augen nach lokaler Pilocarpinapplikation. Die Einzelkurven ergeben sich durch Zusammenfassen der Fälle in Gruppen gleicher Ausgangsweite. Die Abszisse gibt die Zeit, die Ordinate die Pupillenweite an. Neben jeder einzelnen Mittelwertskurve ist die Ausgangsweite und in Klammern die Fallzahl vermerkt.

Bezieht man die Änderung der Pupillenweite unter Pilocarpineinfluß auf die Ausgangsweite, so kann man zu der gleichen Schlußfolgerung kommen wie beim Cocainversuch.
(Siehe Abb. V und Tab. V)

| Fallzahl | 66 | 14 | 8 | 4 | 6 | 2 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Zeit (min) | Mittelwerte der Pupillenweite in mm ± $\sigma_M$ | | | | | |
| o | 8<br>± o | 7,5<br>±o | 7,o<br>±o | 6,5<br>± o | 6,o<br>±o | 5,5<br>±o |
| 5 | 7,78<br>±o,2o | 7,32<br>±o,14 | 6,92<br>±o,19 | 6,5<br>± o | 6,o<br>± o | 5,5<br>± o |
| 1o | 7,35<br>±o,28 | 6,82<br>±o,26 | 6,44<br>±o,26 | 4,88<br>±o,27 | 6,o<br>± o | 5,5<br>± o |
| 15 | 5,97<br>±o,59 | 5,25<br>±o,58 | 5,63<br>±o,61 | 3,88<br>±o,64 | 5,34<br>±o,32 | 4,75<br>±o,34 |
| 2o | 4,47<br>±o,72 | 3,97<br>±o,75 | 4,82<br>±o,84 | 3,38<br>±o,88 | 4,34<br>±o,43 | 4,25<br>±o,36 |
| 25 | 3,64<br>±o,76 | 3,58<br>±o,78 | 4,25<br>±1,o5 | 3,o<br>±o,86 | 3,67<br>±o,6o | 3,75<br>±o,64 |
| 3o | 3,13<br>±o,73 | 2,93<br>±o,78 | 3,44<br>± o,99 | 2,75<br>±o,67 | 3,34<br>±o,67 | 3,5o<br>±o,49 |

Tab. IV

Mittelwerte der Pupillenweite von 1oo normalsichtigen Augen nach lokaler Pilocarpinapplikation. Zusammenfassung der Fälle in Gruppen gleicher Ausgangsweite zum Zeitpunkt O.

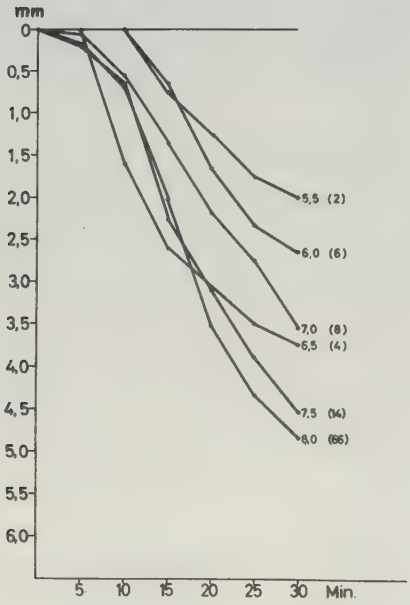


Abb. V
Die Mittelwertskurven der Abnahme der Pupillenweite von 100 normalsichtigen Augen gegenüber ihrem Ausgangsdurchmesser (= 0) nach Pilocarpinapplikation. Die Einzelkurven ergeben sich wie bei Abb. IV durch Zusammenfassen der Fälle in Gruppen gleicher Ausgangsweite. Die Abszisse gibt die Zeit, die Ordinate die Pupillenweite an. Neben jeder einzelnen Mittelwertskurve ist die Ausgangsweite und in Klammern die Fallzahl vermerkt.

Wie aus Abb. V hervorgeht, erreichen die relativ weiten Pupillen von 8 mm und 7,5 mm durch eine entsprechend schnellere Verengung schließlich dieselbe Endpupillenweite wie die relativ engen Pupillen von 5,5 mm und 6,0 mm.

| Fallzahl | 66 | 14 | 8 | 4 | 6 | 2 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Zeit (min) | Abnahme der Pupillenweite in mm gegenüber der Ausgangsweite (=o) | | | | | |
| o | 8 (=o) | 7,5 (=o) | 7,o (=o) | 6,5(=o) | 6,o(=o) | 5,5 (=o) |
| 5 | o,22 | o,18 | o,o6 | o,oo | o,o | o,o |
| 1o | o,65 | o,68 | o,56 | 1,62 | o,o | o,o |
| 15 | 2,o3 | 2,25 | 1,37 | 2,62 | o,66 | o,75 |
| 2o | 3,53 | 3,52 | 2,18 | 3,12 | 1,66 | 1,25 |
| 25 | 4,36 | 3,92 | 2,75 | 3,5o | 2,33 | 1,75 |
| 3o | 4,87 | 4,57 | 3,56 | 3,75 | 2,66 | 2,o |

Tab. V

Mittelwerte der Abnahme der Pupillenweite von 1oo normalsichtigen Augen gegenüber ihrem Ausgangsdurchmesser (=o) nach lokaler Pilocarpinapplikation. Zusammenfassung der Fälle in Gruppen gleicher Ausgangsweite zum Zeitpunkt o.

Der allen Verengerungen gemeinsame Grundbewegungsvorgang mit seinem charakteristischen Sprung zwischen 1o. und 2o. Minute nach dem Eintropfen ist auch im Ablauf der Einzelgruppen erkennbar.

Bei der verschieden großen Zahl der Fälle, z. B. 66 gegenüber 2,4 und 6 lassen sich allerdings nicht mit gleicher Wahrscheinlichkeit wie beim Cocain Gesetzmäßigkeiten aufweisen, zumal eine erhebliche relative Streuung in den letzten 1o Minuten besteht. Diese Streuung ist die größte während des gesamten Versuches und erklärt sich wohl daraus, daß verschiedene Reaktionsabläufe noch nicht zum Abschluß gekommen sind, d. h. die individuell maximal möglichen Verengungen nach 3o Minuten noch nicht erreicht wurden.

## 2. Schielamblyope Patienten

Bei den amblyopen Patienten wurde die Auswertung der Meßergebnisse zunächst in gleicher Weise vorgenommen wie bei den Normalpersonen. Zum Vergleich kamen die gesunden Augen auf der einen und die amblyopen auf der anderen Seite. Völlig gleiches Verhalten zwischen schwachsichtigem und normalem Auge in der Weitenänderung der Pupillen zeigten nur 9% der Versuchspersonen, 18% wiesen geringe Seitendifferenzen auf, die o,5 mm nicht überschritten. 73% der Untersuchten zeigten zu einem Zeitpunkt des Versuchsablaufes einen Weitenunterschied zwischen beiden Pupillen, der über o,5 mm lag.
Auf Cocain liefen in über 65% der Fälle die Bewegungen völlig gleich ab, von den restlichen 35% gingen mehr als die Hälfte nicht über o,5 mm Differenz im Durchmesser hinaus.

Die größten Schwankungen wurden bei den Normalpersonen unter der Pilocarpinwirkung gesehen. 71% der Patienten zeigten im Pupillenverhalten maximal Unterschiede über o,5 mm, in 19% bis zu o,5 mm, und nur bei 10% verlief auf beiden Augen die Pilocarpinreaktion seitengleich ab. Während der Untersuchungen traten etwa gleich oft verzögerte und beschleunigte Pupillenverengung des amblyopen Auges auf. Zur statistischen Klärung eines möglichen gesetzmäßigen Unterschiedes im pharmakodynamischen Verhalten von gesundem und amblyopem Auge wurden Mittelwertskurven gebildet und graphisch dargestellt. Dabei wurde die obige Dreigliederung der Fälle beibehalten, die sich durch Einteilung der Reaktionen nach Differenzen im Pupillenverhalten zwischen normalem und amblyopem Auge ergeben hatten. (Siehe Abb. VI, VII, VIII und Tab. VI, VII, VIII)

An den Abbildungen VI, VII und VIII zeigt sich, daß alle Kurven nahe beieinander liegen, sich teilweise sogar decken. Die Differenzen zwischen amblyopen und normalsichtigen Augen sind nicht signifikant, wie sich statistisch nachweisen läßt.

Die Mittelwertskurve aus den an allen 100 amblyopen Augen gewonnenen Meßergebnissen (siehe Abb. IX und Tab. IX) weicht nicht nennenswert von der Kurve der 100 normalen Augen ab. Dieselben charakteristischen Verläufe im Cocain- und Pilocarpinversuch fanden sich, wie schon bei den Normalpersonen beschrieben wurde. Die relative Streuung bewegte sich ebenfalls in denselben Dimensionen wie bei Normalaugen, sie liegt um 40% gegen Ende der Pilocarpinwirkung, bei niedrigeren Werten während der Cocainreaktion.

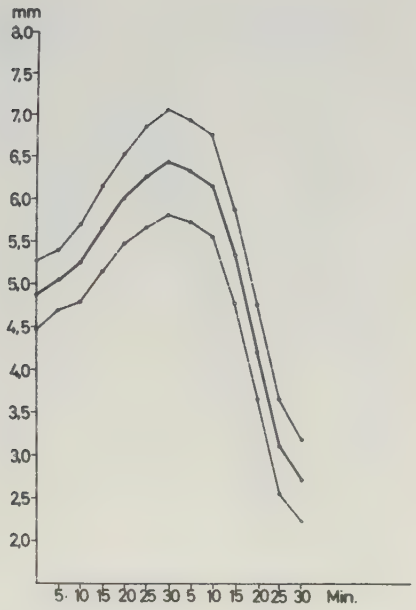


Abb. VI

Die Mittelwertskurve (ausgezogene Linie) der Pupillenweite von 9 amblyopen bzw. der zugehörigen normalsichtigen Augen nach lokaler Cocain- und Pilocarpinapplikation. Die gestrichelten Kurven ergeben sich aus Mittelwert $\pm$ mittlerem Fehler $\sigma_M$. Die Abszisse gibt die Zeit, die Ordinate die Pupillenweite an.

Gruppe 1 ohne Differenzen während des Versuchsablaufs.

| Zeit (min) | o | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelw. der Pupillenweite in mm | 4,88 | 5,o5 | 5,27 | 5,66 | 6,o | 6,27 | 6,44 | 6,33 | 6,16 | 5,33 | 4,22 | 3,11 | 2,72 |
| $\pm \sigma_M$ | ±o,4o | ±o,37 | ±o,45 | ±o,52 | ±o,54 | ±o,61 | ±o,63 | ±o,6o | ±o,62 | ±o,57 | ±o,58 | ±o,55 | ±o,48 |
| rel. Streuung (%) | 18,2 | 16,4 | 2o,8 | 21,7 | 22,1 | 24,5 | 24,8 | 23,7 | 25,1 | 24,7 | 28,2 | 31,1 | 29,o |

Tab. VI

Mittelwerte der Pupillenweite von 9 amblyopen bzw. der zugehörigen normalsichtigen Augen nach lokaler Cocain- und Pilocarpinapplikation.

Gruppe 1) ohne Differenzen während des Versuchsablaufs.

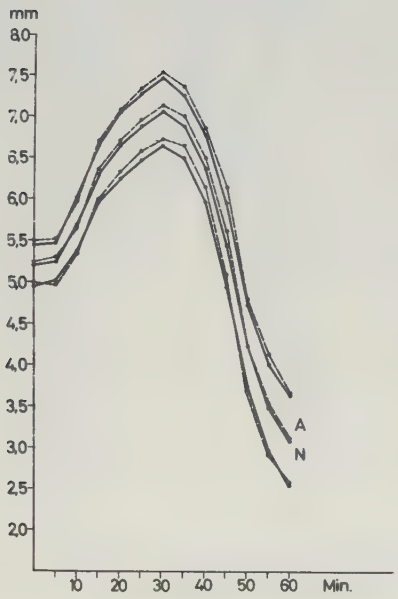


Abb. VII
Die Mittelwertskurven (mittlere Kurven) der Pupillenweite von 18 amblyopen und den dazugehörigen normalsichtigen Augen nach lokaler Cocain- und Pilocarpinapplikation.
N (ausgezogene Linie) = normalsichtige Augen, A (gestrichelte Linie) = amblyope Augen. Die oberen und unteren Kurven ergeben sich aus den Mittelwerten $\pm$ dem mittleren Fehler $\sigma_M$.
Die Abszisse gibt die Zeit, die Ordinate die Pupillenweite an.
Gruppe 2: Differenzen von o,5 mm während des Versuchsablaufs.

a) normalsichtige Augen

| Zeit (min) | o | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelw. der Pupillenweite in mm ± $\sigma_M$ | 5,22 ± o,26 | 5,27 ± o,23 | 5,72 ± o,33 | 6,3o ± o,37 | 6,66 ± o,41 | 6,89 ± o,41 | 7,o5 ± o,41 | 6,89 ± o,39 | 6,39 ± o,42 | 5,46 ± o,5o | 4,25 ± o,5o | 3,5o ± o,54 | 3,11 ± o,55 |
| rel. Streuung (%) | 11,5 | 1o,o | 14,o | 14,8 | 15,9 | 15,5 | 15,6 | 14,8 | 16,7 | 21,4 | 24,5 | 28,8 | 31,2 |

b) amblyope Augen

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelw. der Pupillenweite in mm ± $\sigma_M$ | 5,27 ± o,26 | 5,3o ± o,23 | 5,69 ± o,33 | 6,36 ± o,37 | 6,72 ± o,39 | 6,97 ± o,39 | 7,13 ± o,4o | 7,o ± o,37 | 6,5 ± o,37 | 5,63 ± o,54 | 4,27 ± o,56 | 3,55 ± o,6o | 3,14 ± o,56 |
| rel. Streuung (%) | 11,4 | 1o,o | 13,9 | 14,6 | 15,o | 15,o | 14,8 | 14,o | 14,6 | 22,7 | 27,1 | 31,8 | 31,8 |

Tab. VII

Mittelwerte der Pupillenweite von 18 amblyopen und den zugehörigen normalsichtigen Augen nach lokaler Cocain- und Pilocarpinapplikation.

a) normalsichtige Augen

b) amblyope Augen

Gruppe 2) Differenzen von o,5 mm während des Versuchsablaufs

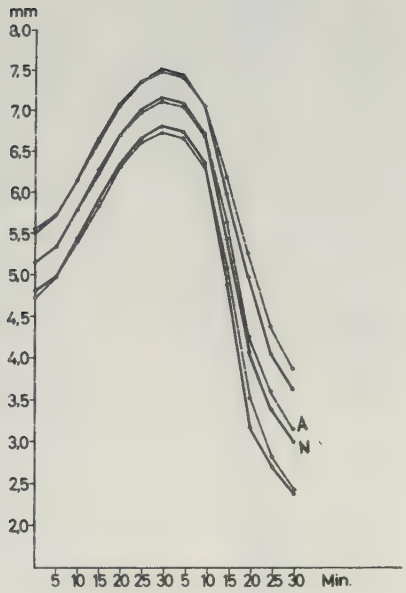


Abb. VIII
Die Mittelwertskurven (mittlere Kurven) der Pupillenweite von 73 amblyopen und ihren zugehörigen normalsichtigen Augen nach lokaler Cocain- und Pilocarpinapplikation. N (ausgezogene Linie) = normalsichtige Augen, A (gestrichelte Linie) = amblyope Augen. Die oberen und unteren Kurven ergeben sich aus den Mittelwerten $\pm$ dem mittleren Fehler $\sigma_M$. Die Abszisse gibt die Zeit, die Ordinate die Pupillenweite an.
Gruppe 3: Differenzen von über o,5 mm während des Versuchsablaufs.

a) normalsichtige Augen

| Zeit (min) | o | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelw. der Pupillenweite in mm $\pm \sigma_M$ | 5,17 ± o,36 | 5,36 ± o,39 | 5,81 ± o,37 | 6,29 ± o,39 | 6,72 ± o,39 | 7,o2 ± o,36 | 7,15 ± o,37 | 7,o8 ± o,36 | 6,72 ± o,35 | 5,53 ± o,57 | 4,o8 ± o,92 | 3,39 ± o,69 | 3,o ± o,63 |
| rel. Streuung (%) | 15,7 | 16,9 | 15,5 | 15,7 | 15,2 | 13,7 | 14,o | 13,5 | 13,7 | 24,7 | 45,3 | 37,8 | 36,3 |

b) amblyope Augen

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelw. der Pupillenweite in mm $\pm \sigma_M$ | 5,17 ± o,4o | 5,36 ± o,39 | 5,78 ± o,38 | 6,23 ± o,4o | 6,69 ± o,39 | 6,98 ± o,39 | 7,1o ± o,38 | 7,o3 ± o,39 | 6,69 ± o,39 | 5,63 ± o,57 | 4,26 ± o,73 | 3,6o ± o,78 | 3,17 ± o,74 |
| rel. Streuung (%) | 17,7 | 16,9 | 15,7 | 16,7 | 15,1 | 14,9 | 14,4 | 14,7 | 15,2 | 24,o | 35,4 | 41,4 | 41,6 |

Tab. VIII

Mittelwerte der Pupillenweite von 73 amblyopen und den zugehörigen normalsichtigen Augen nach lokaler Cocain- und Pilocarpinapplikation.

a) normalsichtige Augen

b) amblyope Augen

Gruppe 3) Differenzen von über o,5 mm während des Versuchsablaufs.

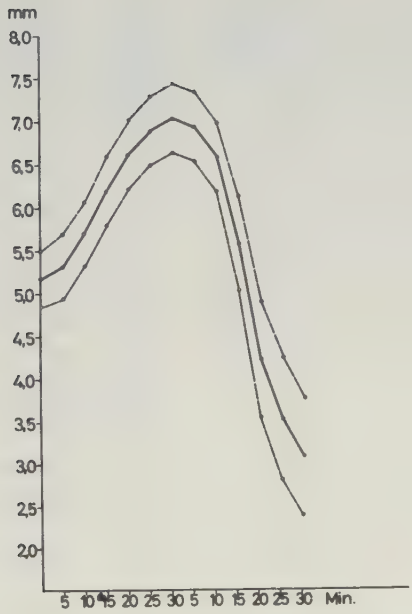


Abb. IX
Die Mittelwertskurve (ausgezogene Linie) der Pupillenweite von loo amblyopen Augen nach lokaler Cocain- und Pilocarpinapplikation. Die gestrichelten Kurven ergeben sich aus Mittelwert $\pm$ mittlerem Fehler $\sigma_M$. Die Abszisse gibt die Zeit, die Ordinate die Pupillenweite an.

Zum Abschluß unserer Untersuchungen wurde das Pupillenverhalten verschiedener Fixationstypen verglichen. Gegenübergestellt wurde die Reaktionsweise von schielschwachsichtigen Augen, deren Fixation nur 2 - 3 Grade von der Fovea entfernt, d. h. innerhalb des Wallreflexes blieb und amblyopen Augen, die weiter exzentrisch liegende Netzhautstellen zur Fixation einstellten.

| Zeit (min) | o | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelw. der Pupillenweite in mm $\pm\sigma_M$ | 5,18 ± o,34 | 5,33 ± o,38 | 5,71 ± o,38 | 6,21 ± o,4o | 6,63 ± o,42 | 6,92 ± o,41 | 7,o5 ± o,42 | 6,96 ± o,42 | 6,61 ± o,42 | 5,6o ± o,57 | 4,26 ± o,69 | 3,55 ± o,74 | 3,12 ± o,71 |
| rel. Streuung (%) | 41,9 | 16,3 | 15,8 | 16,3 | 16,3 | 15,6 | 15,3 | 15,8 | 16,2 | 24,1 | 33,3 | 39,2 | 4o,1 |

Tab. IX

Mittelwerte der Pupillenweite von 1oo amblyopen Augen nach lokaler Cocain- und Pilocarpinapplikation.

Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen, die sich aus 58 bzw. 42 Fällen zusammensetzten, ließen sich statistisch nicht nachweisen. (Siehe Abb. X und Tab. X)

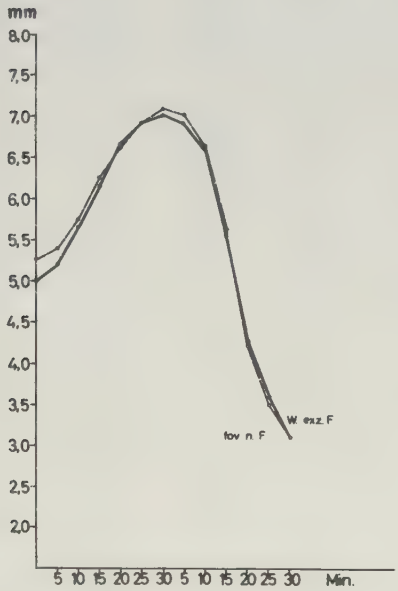


Abb. X
Die Mittelwertskurven der Pupillenweite von 58 amblyopen Augen mit foveolanaher (innerhalb des Wallreflexes) liegender Fixation und 42 amblyopen Augen mit weit exzentrischer Fixation nach Cocain- und Pilocarpinapplikation. Ausgezogene Linie = weit exzentrische Fixation, gestrichelte Linie = foveolanahe Fixation.

a) Amblyopie mit weit exzentr. Fixation

| Zeit (min) | o | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o | 5 | 1o | 15 | 2o | 25 | 3o |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelw. der Pupillenweite in mm $\pm \sigma_M$ | 5,02 ± o,34 | 5,2o ± o,35 | 5,65 ± o,37 | 6,15 ± o,4o | 6,66 ± o,4o | 6,91 ± o,4o | 7,o ± o,4o | 6,91 ± o,4o | 6,58 ± o,38 | 5,55 ± o,57 | 4,29 ± o,7o | 3,6o ± o,77 | 3,14 ± o,73 |
| rel. Streuung (%) | 15,3 | 15,2 | 15,6 | 16,1 | 15,3 | 15,2 | 15,3 | 15,1 | 14,9 | 24,3 | 33,8 | 4o,6 | 41,1 |

b) Amblyopie mit foveolanaher Fixation

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelw. der Pupillenweite in mm $\pm \sigma_M$ | 5,29 ± o,34 | 5,42 ± o,35 | 5,75 ± o,38 | 6,25 ± o,42 | 6,61 ± o,44 | 6,92 ± o,44 | 7,o8 ± o,43 | 7,o ± o,42 | 6,63 ± o,44 | 5,63 ± o,58 | 4,24 ± o,68 | 3,5o ± o,74 | 3,11 ± o,69 |
| rel. Streuung (%) | 14,7 | 15,1 | 16,o | 16,6 | 16,9 | 16,6 | 16,1 | 16,o | 17,2 | 24,5 | 33,o | 39,4 | 38,9 |

Tab. X

Mittelwerte der Pupillenweite von 58 amblyopen Augen mit foveolanaher Fixation und 42 amblyopen Augen mit weit exzentrischer Fixation nach lokaler Applikation von Cocain- und Pilocarpin.

a) Amblyopien mit weit exzentrischer Fixation

b) Amblyopien mit foveolanaher Fixation

Amblyope mit Differenzen von o,5 mm zwischen normalem und amblyopem Auge während des Versuchsablaufes (16 Fälle)
Mittelwerte siehe in Tab. VII

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | o,133 | o,086 | o,063 | o,115 | o,1o6 | o,141 | o,139 | o,2o4 | o,197 | o,231 | o,o26 | o,o62 | o,o39 |
| | <o,45 | <o,475 | <o,475 | <o,475 | <o,475 | <o,45 | <o,45 | <o,45 | <o,45 | <o,45 | <o,49 | <o,487 | <o,49 |

Amblyope mit Differenzen von über o,5 mm zwischen normalem und amblyopem Auge während des Versuchsablaufes (73 Fälle)
Mittelwerte siehe in Tab. VIII

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | o | o | o,o56 | o,1o7 | o,o54 | o,o75 | o,o94 | o,o94 | o,o57 | o,248 | o,153 | o,2o2 | o,175 |
| | <o,5 | <o,5 | <o,487 | <o,475 | <o,847 | <o,475 | <o,475 | <o,475 | <o,487 | <o,45 | <o,45 | <o,45 | <o,45 |

Normalpersonen (1oo Fälle) und Amblyope mit weit exzentrischer Fixation (42 Fälle) Mittelwerte siehe Tab. I u. Tab. X

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 1,227 | 1,113 | 1,oo6 | o,982 | o,979 | o,918 | 1,322 | 1,297 | o,788 | o,177 | o,o78 | o,o46 | o,oo9 |
| | <o,15 | <o,15 | <o,2o | <o,2o | <o,2o | <o,2o | <o,1o | <o,1o | <o,25 | <o,45 | <o,475 | <o,487 | <o,497 |

Normalpersonen (1oo Fälle) und Amblyope mit foveolanaher Fixation (58 Fälle) Mittelwerte siehe Tab. I u. Tab. X

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | o,673 | o,692 | o,826 | o,779 | 1,o19 | o,832 | 1,1o2 | 1,o29 | o,636 | o,o82 | o,129 | o,139 | o,o19 |
| | <o,36 | <o,25 | <o,25 | <o,25 | <o,2o | <o,25 | <o,15 | <o,2o | <o,3o | <o,475 | <o,475 | <o,45 | <o,495 |

Amblyope mit foveolanaher Fixation (58 Fälle) und weit exzentrischer Fixation (42 Fälle) Mittelwerte siehe Tab. X

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | o,564 | o,44o | o,189 | o,172 | o,o84 | o,o17 | o,137 | o,154 | o,o86 | o,o99 | o,o51 | o,o94 | o,o3 |
| | <o,3o | <o,35 | <o,45 | <o,495 | <o,475 | <o,497 | <o,497 | <o,495 | <o,497 | <o,475 | <o,487 | <o,47 | <o,49 |

T-Tests zu Mittelwerten in vorausgegangenen Tabellen.

## 3. Allgemeine Beobachtungen

Im Zusammenhang mit der Problematik pharmakologischer Tests sind noch einige Beobachtungen zu erwähnen, die unabhängig von den eigentlichen Messungen gemacht wurden.
Im Laufe der Untersuchungen wurde mehrmals eine auffallend träge Reaktion der Pupille auf Cocain und Pilocarpin gesehen. Ohne Ausnahme handelte es sich in diesen Fällen um Patienten mit sehr intensiver, dunkelbrauner Irisfarbe. Besonders deutlich konnte dies bei einem Kind mit Heterochromie verfolgt werden. Das stärker pigmentierte Auge blieb in seiner pharmakodynamischen Reaktion wesentlich hinter dem anderen Auge zurück. Die von vorneherein festgelegte Seitenverschiedenheit im pharmakologischen Bewegungsablauf machten die Meßergebnisse für die statistische Auswertung allerdings wertlos.

## Diskussion

Die Untersuchung der 5o Normalpersonen, also von loo gesunden Augen, ließ ein so vielfältiges Verhalten im Ablauf von pharmakodynamischen Prüfungen erkennen, daß die genauere Auswertung nach verschiedenen Gesichtspunkten notwendig erschien.

Die Mittelwertskurve, die aus den loo Pupillenbewegungen gewonnen wurde, bietet zwar einen übersichtlichen Eindruck von den charakteristischen Merkmalen des normalen Cocain-Pilocarpin-Einflusses auf die Pupille, so wie sie u. a. von Velhagen-Hauschild, Møller, Goodman und Gilman beschrieben werden. Praktisch ist es aber so, daß nur zu einem kleinen Bruchteil die Einzelabläufe mit dieser Normkurve übereinstimmen. Die relative Streuung ist mit Werten bis zu 45% erheblich. Zum Teil sind die unterschiedlichen Reaktionsweisen schon von Anfang an festgelegt durch die verschiedenen Anfangsweiten der Pupillen, was sich besonders im ersten Teil des Versuches äußert. Die individuellen Bedingungen zu Beginn scheinen durch Verzögerung bzw. Beschleunigung der Erweiterung innerhalb einer bestimmten Zeitspanne ausgeglichen zu werden. Offenbar wird eine einheitliche Endgröße aller Pupillen erreicht und nicht wesentlich überschritten. Beim Cocain ist eine absolute Maximalwirkung für die Mehrzahl aller Fälle nach 3o Minuten eingetreten, wie auch aus der relativ kleinen Streuung zu diesem Zeitpunkt hervorgeht.
Nach Kadlecova und Peléska ist die Weite der Pupille abhängig vom Sympathicus-Parasympathicus-Gleichgewicht einerseits und der miotischen Kraft des Irisgewebes andererseits.[45)]
Bei hohem vegetativem Tonus tritt die miotische Tendenz in den Hintergrund und die Erweiterung überwiegt.
Kadlecova und Peléska wiesen weiterhin experimentell nach, daß die Reizbarkeit der Pupille auf Cocain mit dem Absinken des ursprünglichen Tonus steigt. Im vorliegenden Fall scheint

die relative Reaktionsträgheit der weiten Pupillen gegenüber den engeren die Ergebnisse Kadlecovas und Peleškas zu bestätigen.

Beim Pilocarpin liegen die Verhältnisse weniger eindeutig. Es scheint zwar so, daß sich auch bei ihm eine einheitliche Pupillenweite einstellt. Aus der hohen Streuung zu diesem Zeitpunkt wäre dann jedoch zu folgern, daß ein großer Teil der Reaktionen noch nicht beendet ist. Ein Pilocarpintest müßte demnach über 3o Minuten ausgedehnt werden, um eine Erfassung der vollständigen Wirkung in allen Fällen zu gewährleisten.
Nach weitgehender Nivellierung der Ausgangssituation durch das Cocain sind die Abweichungen in erster Linie auf das unterschiedliche individuelle Verhalten der Pupillen zurückzuführen. Das Ausmaß der Weitenveränderung innerhalb der Zeitspanne von 3o Minuten reicht praktisch von maximaler Mydriasis bis zu maximaler Miosis. Im Falle von uneinheitlichem Pupillenverhalten sind in diesem großen Reaktionsbereich die Differenzen bzw. die Streuungen sehr hoch.

Die auf Grund unterschiedlicher Ausgangsweite verursachten Streuungen treten zahlenmäßig zurück. Die kurvenmäßige Gegenüberstellung der nach Ausgangsweiten gegliederten Reaktionsfolgen könnte daran denken lassen, daß es ebenso wie beim Cocain zu einem Ausgleich durch Variierung des Weitenänderung / Zeit-Quotienten kommt, d. h. durch langsame Reaktion bei den relativ engen und schnelle Reaktion bei den relativ weiten Pupillen werden innerhalb einer Zeitspanne von ca. 1/2 Stunde annähernd gleiche Endwerte erreicht.
Da die Kurven sich aus unterschiedlich großen Gruppen zusammensetzen - 66 Fälle einerseits und 2, 4 bzw. 6 Fälle andererseits - müssen wir aber mit dieser Folgerung sehr zurückhaltend sein.

Die vorliegenden Untersuchungen und Auswertungen zeigen insgesamt, daß trotz Bemühung, möglichst einheitliche Voraussetzungen für die pharmakologischen Wirkungsabläufe zu

schaffen, eine sehr große Inkonstanz der Reaktionen bleibt. Dabei spielen das seitenverschiedene Pupillenverhalten des einzelnen eine ebenso große Rolle wie die pharmakologischen Wirkungsunterschiede der Individuen untereinander.
Offenbar sind nicht wahrnehmbare, zumindest nicht auszuschaltende Faktoren für die jeweilige Reaktionsweise verantwortlich. Poos machte auf die vielen Möglichkeiten aufmerksam, die zu einer Beeinflussung pharmakologischer Untersuchungen führen können.[68]
Im Zusammenspiel von Resorption, Diffusion, Gewebs- und Gefäßzustand usw. haben die im physiologischen Bereich auftretenden Schwankungen bzw. Abweichungen wahrscheinlich schon eine Reaktionsverschiebung zur Folge.
Die von Chen und Poth, Fanta, Barbee und Smith beschriebene Beeinträchtigung der Pharmakodynamik durch starke Pigmentierung der Iris [20] [32] [10] konnte an eigenen Fällen beobachtet werden.

Nach Poos ist der Nervmuskelapparat nicht nur vom Lichtreflex, sondern auch durch die Adaptationsverhältnisse der Retina und Erregungs- und Hemmungsimpulse von Gehirnrinde und tiefer gelegenen Zentren gesteuert. Von dieser Seite sind ebenfalls Einwirkungen in Betracht zu ziehen.

Das unter normalen Bedingungen auftretende vielfältige System von Reaktionstypen erschwert eine Einordnung eines einzelnen Falles.
Besonders die Abgrenzung von normalem und pathologischem Verhalten bietet unter diesen Voraussetzungen große Schwierigkeiten, da ein eigentlicher Bezugspunkt fehlt.
Daher sind die Versuchsergebnisse bei der Gruppe der amblyopen Patienten schwierig zu beurteilen. Die Mittelwertskurven und Streubreiten unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der Normalpersonen. Ebenso bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen amblyopem und zugehörigem gesundem Auge. Die nach Fixationstyp getrennten einzeln ausge-

werteten Verhaltenskurven decken sich auf weite Strecken. Mit großer Wahrscheinlichkeit liegt kein von der normalen pharmakologischen Reaktionsweise abweichendes Verhalten der schielschwachsichtigen Augen vor.

Umgekehrt besteht bei der Beurteilung einzelner, isolierter Bewegungsabläufe die Gefahr, sie als pathologisch zu bezeichnen. Es wurden in früheren Abschnitten einige Krankheitsbilder beschrieben, für die pharmakodynamische Tests diagnostisch bzw. differentialdiagnostisch verwandt werden, darunter vor allem das Argyll-Robertson-Phänomen, die Pupillotonie, einige Pupillenstarren und das Horner-Syndrom. Der Vergleich des fraglichen Auges mit dem gesunden dürfte nach obigen Ergebnissen nicht sehr zuverlässig sein. Völliges Fehlen einer Pupillenreaktion auf Pharmaka gegenüber dem gesunden Auge kann am ehesten als sicheres pathologisches Zeichen gelten.
Mehrere Autoren, wie Kyrieleis, Poos, Morax und Alajouanine erwähnen neben der Bedeutung, die ein pharmakologischer Versuch unter Umständen haben kann, ebenso auch die Unsicherheit der Deutung. [55) 68)]

Die Berechtigung von pharmakologischen Tests ist demnach allein auf eine zusätzliche Maßnahme zur Erhärtung einer Diagnose zu beschränken und auch da nur mit großer Zurückhaltung und Kritik.

## Zusammenfassung

Die Arbeit bringt einleitend eine Darstellung von Anatomie und Physiologie der Pupille, wobei einige von den üblichen Anschauungen abweichende Theorien geschildert werden.
Dem Thema Pupillodiagnostik im allgemeinen folgt in breiterem Rahmen die Besprechung pharmakodynamischer Pupillenprüfungen. Die dazu gebräuchlichen Pharmaka unter besonderer Berücksichtigung von Cocain und Pilocarpin und ihre Verwendungsmöglichkeiten bei einigen speziellen Krankheitsbildern werden beschrieben.
Aus dem umfangreichen Gebiete der Schielamblyopie kommen die Grundanschauungen zur Darstellung. Dabei liegt der Schwerpunkt auf den Erfahrungen und Kenntnissen, die über das Pupillenverhalten bei der Amblyopie bekannt sind.
Im zweiten Teil der Arbeit werden Methode und Ergebnisse eigener pharmakodynamischer Pupillenprüfungen an 5o normalsichtigen und 1oo schielamblyopen Versuchspersonen geschildert.
Es ergeben sich bei Normalpersonen charakteristische Mittelwertskurven für die Cocain- und Pilocarpinwirkung an der Pupille. Gleichzeitig treten hohe Streuungen auf, die ihr Maximum zum Ende der Pilocarpineinwirkung hin erreichen.
Bei der Gruppe der amblyopen Patienten läßt sich ein gesetzmäßiges Verhalten von krankem gegenüber gesundem Auge nicht feststellen. Die bei den normalsichtigen Versuchspersonen gefundenen Mittelwertskurven einerseits und Streuungen andererseits treten in denselben Größenordnungen bei Schielschwachsichtigen auf. Es zeigt sich weiterhin kein Unterschied des Pupillenverhaltens in Abhängigkeit vom Ort der Fixation, d. h. ob ein weit exzentrischer oder foveolanaher Netzhautpunkt eingestellt wird.
Pharmakodynamische Pupillenprüfungen scheinen von vielen nicht zu beeinflussenden Faktoren abhängig zu sein, z. B. wurde die Bedeutung der Irisfarbe einige Male an eigenen Beispielen beobachtet. Im Hinblick auf die diagnostische bzw. differentialdiagnostische Verwendbarkeit in der Klinik bedeutet daher die Pharmakodynamik der Pupille eine unsichere Hilfe.

## Literaturverzeichnis


1 Anderson, H. K., The paralysis of involuntary muscle, part III. On the action of pilocarpine, physostigmine and atropine upon the paralysed iris. J. Physiol. 33, 414-438, 1905

2 Angenent, W. J. und Koelle, J. B. Eine mögliche enzymatische Grundlage für die unterschiedliche Wirkung von Mydriatica auf eine helle oder dunkle Iris. J. of Physiol. 119, 102-111, 1953, Ref. Zbl. Augenh. 61, 375

3 Antibon, A. Quantitative Untersuchungen über die Stoffaufnahme durch die Hornhaut. Annal. Ottalm. 57, 58-65 und 134-139, Ref. Zbl. Augenh. 21, 657

4 Apter, J. T. Responses and distribution of the human intraocular muscles. Amer. J. ophthal. Ser. 3.49 part II, 1178-84, 1960

5 Axelford, J. Metabolism of epinephrine and other sympathicomimetic amines. Physiol. Rev. 39, 751, 1959

6 Bach, C. Pupillenlehre, Berlin 1908, Verl. S. Karger

7 Bacq, Z. M. Metabolism of adrenaline. Pharmacol. Rev. 1,1 1949

8 Bailey, C. J. and Lloyd, G. Rolle des Sympathicus bei der Pupillenreaktion in der Dunkelheit. Exp.Neurol. (Ny) 1, 166-170, 1959

9 Bangerter, A. Amblyopiebehandlung. S. Karger Verlag, Basel, 1953

10 Barbee, R. F. and Smith, W. O. A.comparative study of mydriatic cycloplegic agents in human subjects without eye disease. Amer. J. Ophthal. 44, part I, 617-622, 1957

11 Baron, J. Pharmacodynamie des muscles iriens. Semaine Hôp. 1953, 2962-2964.

12 Behr, C. Die Lehre von den Pupillenbewegungen. Graefe-Saemisch, Hdb. d. ges. Augenheilk., Band II, 3. Aufl. J. Springer Verlag 1924.

13 Behr, C. Der Anteil der Antagonisten der Pupillenbewegungen bei den verschiedenen Reaktionen. Graefes Arch. Ophthal. 13o, 411-426, 1913

14 Behr, C. Die Weite der Pupille bei den typischen Pupillenstörungen. Klin. Mbl. Augenh. 66, 363-376, 1921

15 Behr, C. Ergebnisse der Pupillenforschung. Ref. Zbl. Augenh. 32, 241-157, 1935

16 Best, W. und Bohnen, K. Beziehung zwischen Sehschärfe und zentralem Gesichtsfeld. Heidelb. Ber. 59, 3o5-3o8, 1955

17 Bielschowsky, A. Untersuchungen über das Sehen des Schielenden. Graefes Arch. Ophthal. 5o, 4o6-5o9, 19oo

18 Bielschowsky, A. Zur Frage der amblyopia ex anopsia (strabotica). Klin. Mbl. Augenh. 77, 3o2-314, 1926

19 Cannon, W. B. A law of Degeneration. Amer. J. M. Sc. 198, 737-75o, 1939

2o Chen, K. K. and Poth, E. J. Racial differences as illustred by the mydriatic action of Cocaine, Euphthalmine and Ephedrine. J. of Pharm. 36, 429-445, 1929. Ref. Zbl. Augenh. 22, 443

21 Coppez, H. Untersuchungen der Pupille. Archives d 'Ophthalmologie. Ref. Zbl. Augenh. 27, 115, 19o3

22 Crayer, O. Symposium on catecholamine. Pharmacol. Rev. 11, 233, 1959

23 Cüppers, C. Schielen, Pleoptik, Orthoptik, Operation. Bücherei des Augenarztes. Herausg. Fr. Hollwich. Ferd. Enke Verlag Stuttgart, 1961

24 Cüppers, C. Moderne Schielbehandlung. Klin. Mbl. Augenh. 129, 579, 1956

25 Dodt, E. J. Neurophysiol. 19, 3o1-3o7, 1956, zit. aus Oppel O. Unsere gegenwärtigen Vorstellungen vom Wesen der funktionellen Schwachsichtigkeit. Klin. Mbl. Augenh. 136, 1-2o, 196o

26 Doetsch, H. Anisokorie als physiologische Erscheinung. Ärztl. Wochenschr. 195o, 331-333

27 Dogson and Williams. Biochem. J. 41, 1, 1947, zit. nach Hauschild

28 Dolének, A. Beitrag zur Pupillographie, Ophthalmologica Basel 139, 77-83, 1960

29 Dolének, A., Křistek, A., Němec, J., Kommenda, S. Über die Veränderung der Pupillenreaktion nach erfolgreicher Amblyopiebehandlung. Klin. Mbl. Augenh. 141, 353-357, 1962

30 Downing, A. H. Ocular defects in sixty thousand selectees AMA Arch. Ophthal. 33, 137, 1945 zit. aus Strabismus symposium of the New Orleans Academy of Ophthal. Edit. by G. M. Haik, C. V. Morsby Company. St. Louis, 1962

31 Enoch, J. M. Receptor Amblyopia. Amer. J. of Ophthal. 48, 262-273, 1959

32 Fanta, H. Die Wirkung des Pilocarpins bei normalen Augen. Ophthalmologica Basel 115, 338, 1948

33 Fischer, F. P. Die klinische Bedeutung der Hornhautdurchlässigkeit. Klin. Mbl. Augenh. 86, 298-302, 1931

34 Foerster, O. und Gagel, O. Die Vorderseitenstrangdurchschneidung beim Menschen. Z. f. Neurol. u. Psychiatr. 138, 1-92, 1932. Ref. aus Morax, P. V. et Guillaumat, L. Neuro-ophthalmology Tomme II, Masson et Cie. 1959

35 Fröhlich, A. u. Loewi, O. Arch. exper. Path. Pharmak., Bd. 159, 1910

36 Goodman, L. S. and Gilman, A. The pharmacological Basis of Therapeutics, New York, Second Edition 1960

37 Graefe, A. Motilitätsstörungen, Graefe-Saemisch, Hdb. d. ges. Augenh., 1. Aufl., Bd. VI, Kap. IX, 1-256, 1875

38 Granit, R. J. Neurophysiol. 18, 388-411, zit. aus Oppel, O. Unsere gegenwärtigen Vorstellungen vom Wesen der funktionellen Schwachsichtigkeit. Klin. Mbl. Augenh. 136, 1-20, 1960

39 Green, J. P. Binding of some biogenetic amines in tissue. Advances in Pharmacol. 1, 349, 1962

40 Hamburger, F. A. Der Wettstreit u. seine Rolle im Binokularsehen. Klin. Mbl. Augenh. 115, 289-319, 1949

41 Harms, H. Über Ort u. Wesen der Bildhemmung bei Schielenden. Graefes Arch. Ophthal. 138, 149-21o, 1938

42 Heydenreich, A. Untersuchungsmethoden. Augenarzt Bd. I, 23-147, Herausg. K. Velhagen, Berlin 1959

43 Jaensch, P. Diagnose u. Therapie des Schielens. Bücherei des Augenarztes 168

44 Javal, Manuel du Strabisme, Paris 1896

45 Kadlecova, V. Peleška, M. Der Cocaineffekt auf die Pupille und seine Abhängigkeit vom Alter auf Grund infraskopischer Studien. Csl. ofth. 14, 168, 1958, Ref. aus Zbl. Augenh. 75, 257

46 Keiner, G. B. J. Neue Gesichtspunkte über die Ursache des Schielens. Martinus Nyhoff, Den Haag, 1951

47 Kestenbaum, A. Clinical Methods of Neuro-Ophthalmologic Examination, New York, Grune and Stratton 1961

48 Kestenbaum, A. Clinical Methods of Neuro-Ophthalmologic Examination. Grune and Stratton, New York, London, sec. ed. 1961

49 Klein, M. Resorption des Homatropin, Pilocarpin u. Eserin, Graefes Arch. Ophthal. 131, 25-31, 1934

5o Koller, C. Vorläufige Mitteilung über die Anaesthesierung am Auge. Heidelb. Ber. 16, Vers., 6o-63, 1884

5oa Krüger, K. E. Pupillenstörungen und Amblyopie, Heidelb. Ber. 63, 196o, 275-78

51 Küchle, H. J. u. Remky, A. Über monokulare Dominanz, alte und neue haploskopische Methoden zu ihrem Nachweis und deren Wert für die Beurteilung. Graefes Arch. Ophthal. 152, 62-87, 195o

52 Kuschinsky, G. u. Lüllmann, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964

53 Kyrieleis, W. Klinik der Augensymptome bei Nervenkrankheiten. Walter de Gruyter Co. Verlag, Berlin 1954.

54 Kyrieleis, W. Pupillotonie und Adie-Syndrom, Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiet der Augenheilkunde. Herausg. W. Löhlein, Carl Marhold Verlagsbuchhandlung Halle/Saale 1951

55 Kyrieleis, W., Alaujouanine, Th. et v. Morax, P. La pupille tonique (Pupillotonie) et ses rapport avec le syndrome d' Adie. Annal. d' Ocul. 175, 2o5-277, 1938

56 Kyrieleis, W. Die Pupille. Der Augenarzt, Bd. II, Herausg. K. Velhagen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958

57 Leyko, E. Nouvelle conception de l' innervation de l' iris basée sur l' action des poisons autonomes sur l' action de l' iris isolé. Ref. Zbl. Augenh. 19, 4o, 1928

58 Lieb, W. u. Pirch, H. Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Parasympathicomimetica. Klin. Mbl. Augenh. 128, 593-6o4, 1956

59 Loewenfeld, J. Mechanism of reflex dilatation of the pupil. Docum. ophthal. 12, 185-448, 1958

6o Löwenstein, O. Miosis in Argyll-Robertson Syndrom. Arch. of Ophth. 55, 356-37o, 1956

61 Löwenstein, O. and Loewenfeld, J. Electronic Pupillography. Arch. of Ophth. 59, 352-363, Ref. Zbl. Augenh. 74, 287

62 Mackensen, G. Schielen, Pleoptik, Orthoptik, Operation. Bücherei des Augenarztes, Herausg. Fr. Hollwich, Ferd. Enke Verlag Stuttgart 1961

63 Matteucci, P., Pasino, C., Cordella, M. Kritik an der Theorie von Harms einer Dauerhemmung im Auge mit Schielamblyopie. Annal d' Ocul. Paris 193, 485-492, Ref. Zbl. Augenh. 8o

64 Meyer, B. C. Vorkommen von Anisocorie und Unterschied der Weite der Lidspalten bei 5oo Normalen. Arch. of Neurol. 57, 464-468, 1947

65 Morone, G. Matteucci, P. Untersuchungen über die Hemmung im schielschwachsichtigen Auge. Rass. ital. Ottal. 27, 161-168, 1958

66 Oppel. O. Unsere gegenwärtigen Vorstellungen vom Wesen der funktionellen Schwachsichtigkeit. Klin. Mbl. Augenh. 136, 1-2o, 196o

67 Passow, A. Leitsymptom Anisokorie. Münch. med. Wochenschr. 1473-1478, 1958

68 Poos, Fr. Über die Eignung der Pupille als Testobjekt für pharmakologische Reaktionen und Pharmakodiagnostik am Auge. Ergebn. der Physiologie 41, 882-916, 1939

69 Poos, Fr. Das System der Pupillenstarren in seinen kausalgenetischen Zusammenhängen. Arch. Psychiatr. 183, 493-534, 195o

7o Poos, Fr. Über den Wirkungsmechanismus der Sympathicusreizmittel auf die isolierten Irismuskeln. Klin. Mbl. Augenh. 77, 1-14, 1926

71 Poos, Fr. Pharmakologische und physiologische Untersuchungen an den isolierten Irismuskeln. Arch. exp. Pathol. u. Pharm. 126, 3o7-351, 1927

72 Redslob, E. Le dilatateur de la pupille. Annal. d' Ocul. 186, 289-311, 1953

73 Sattler, C. H. Erfahrungen über die Beseitung der Amblyopie und die Wiederherstellung des binokularen Sehaktes bei Schielenden. Z. Augenh. 63, 19-37, 1927

74 Schweigger, C. Die Erfolge der Schieloperation. Arch. f. Augenh. 29, 165-22o, 1894

75 Thiel, R. Die medikamentöse Therapie des primären Glaukoms. Klin. Mbl. Augenh. 125, 513-53o, 1954

76 Torda, J. Pharmacol. Exper. Therap. 78, 331, 1943 zit. nach Hauschild

77 Uhthoff, W. Zur Schielamblyopie. Klin. Mbl. Augenh. 77, 215, 1926

78 Velhagen, K. jun. Zur Untersuchung der isolierten Irismuskeln im pharmakologischen Versuch. Knapps Arch. Augenh. 1o7, 172-181 u. 319-344, 1938

78a Velhagen-Hauschild. Pharmakologie in der Ophthalmologie. Der Augenarzt, Bd. I, Herausg. K. Velhagen, Georg Thieme Verlag Stuttgart

79 Warwick, R. The socalled Nucleus of Convergence. Brain 78-92, 1955, zit. aus Strabismus Symposium of the New Orleans Academy of Ophthalmology, St. Louis, 1962, G. M. Haik, C. K. Morsby Company.

8o Wormser, P. Die Reaktion der Pupille nach Unterbrechung der sympathischen Leitungsbahn. Bibl. Ophthalmologica 33, S. Karger, Basel, New York 1948

81 Worth, Cl. Das Schielen, Ätiologie, Pathologie u. Therapie, dtsch. von Oppenheimer, Berlin 19o5

82 Youkanan, F. F. Mydriasis effected by sympathicomimetic agents. Ref. Zbl. Augenh. 24, 674, 1931.

## Lebenslauf

Am 23.12.1938 wurde ich als Tochter des Realschullehrers Walter Thölke und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Guntermann, in Mülheim a. d. Ruhr geboren.
Nach 3 1/2 Volksschuljahren in meiner Heimatstadt besuchte ich von 1949 bis 1958 die Mülheimer Luisenschule, das Neusprachliche Gymnasium für Mädchen, wo ich am 4.3.1958 mit dem Abitur abschloß.

Das Medizinstudium begann ich im SS 1958 in Heidelberg, wo ich nach dem WS 1958/59 das Vorphysikum und im Anschluß an das SS 1960 das Physikum ablegte. Das erste klinische Semester belegte ich an der Universität Innsbruck. Ab SS 1961 studierte ich in Marburg, wo ich am 23. Januar 1964 das Staatsexamen bestand.
Meine Medizinalassistentenzeit begann ich in der Augenklinik in Marburg, wo ich den experimentellen Teil meiner schon vorher begonnenen Doktorarbeit beendete. Seit Dezember 1964 arbeite ich auf den verschiedenen Abteilungen des Städt. Krankenhauses in Gummersbach.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Heidelberg: Altmann, Appel, Haxel, Hoepke, Kantner, Kutscher, Ludwig, Nast, Reinbach, Schaefer, Seybold, Stendel, Trautwein, Wittig

in Innsbruck: Ahrer, Hittmair, Huber, Konrad, Lang, Preißecker

in Marburg: Beckmann, Berendes, Bock, Braun-Falco, Exner, Förster, Gedigk, Hamm, Hartmann, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jacob, Linneweh, Lübbers, v. Manger-König, Marx, Maurath, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Niessing, Nieth, Oehme, Prinz, Roger, Schmid, Schölmerich, Schwaiger, Siegert, Siess, Stein, Straub, Streicher, Würterle.